

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/080582 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 221/20**,  
401/12, 417/12, 405/12, C07H 7/06, A61K 31/4747, A61P  
35/00, 33/00

(74) Anwalt: **SCHMIDT-EVERS, Jürgen**; Mitscherlich &  
Partner, Sonnenstrasse 33, 80331 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02922

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
20. März 2003 (20.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:  
102 13 580.0 26. März 2002 (26.03.2002) DE  
102 48 451.1 17. Oktober 2002 (17.10.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): **BIOLEADS GMBH** [DE/DE]; Waldhofer  
Strasse 104, 69123 Heidelberg (DE).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **ABEL, Ulrich**  
[DE/DE]; Angelweg 2, 69121 Heidelberg (DE). **SIMON,**  
**Werner** [DE/DE]; In der Leihwiese 29, 55595 Hüffelsheim  
(DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

**INTERNATIONAL APPLICATION -with- Search Report**

50350010 US

(12874 \* 1)

(54) Title: **FREDERICAMYCIN DERIVATIVES**

(54) Bezeichnung: **FREDERICAMYCIN-DERIVATE**

(57) Abstract: The invention relates to novel fredericamycin derivatives, to drugs containing said derivatives or the salts thereof, and to the use of the fredericamycin derivatives for treating diseases, especially cancer diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/080582 A2

Fredericamycin-Derivate

**10/509066**  
**DT09 Rec'd PCT/PTO 24 SEP 2004**

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel  
die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der  
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen,  
insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus Streptomyces griseus isoliert und  
zeigt Antitumoraktivität.

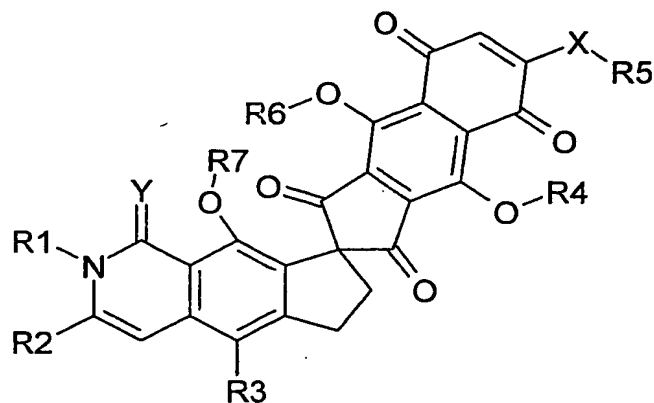
Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994)  
9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 -11286, J. Am. Chem.  
15 Soc. 117 (1995) 11839 - 11849, JP 2000-072752 und in J. Am. Chem.  
Soc. 123 (2001) sind verschiedene, auch enantioselektive,  
Totalsynthesen von Fredericamycin A beschrieben.

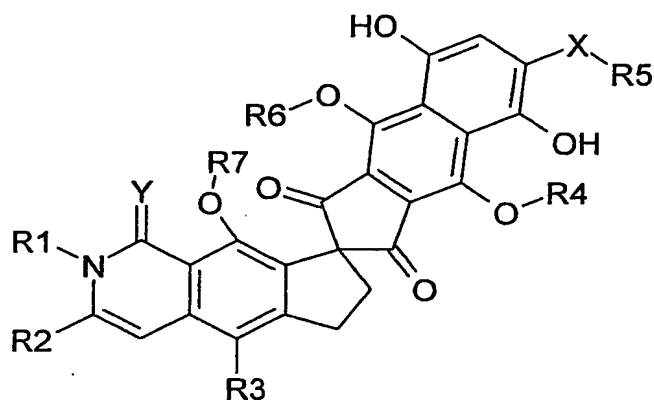
In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In  
20 US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F  
acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso  
Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am  
Ring F Thio- oder Amino-Substituenten tragen. Die Derivate werden  
semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate,  
die insbesondere am Ring A derivatisiert sind, potente Arzneimittel  
darstellen. Es wurde außerdem eine semisynthetische Möglichkeit  
gefunden Reste am Ring A einzuführen, die erlauben die  
30 Wasserlöslichkeit und/oder die biologische Wirksamkeit, das  
Wirkprofil gegenüber dem Fredericamycin beträchtlich zu erhöhen. Es  
wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin und  
deren Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin  
Einschlussverbindungen hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

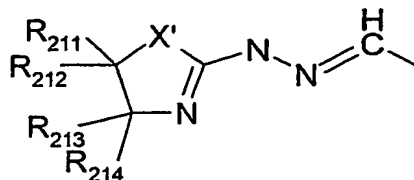
wobei jeweils

R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

R2 H, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>OCOR<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n = 0, 1, 2, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH(OH)R<sub>21</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOCOR<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,

$(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{NOCH}(\text{CH}_3)\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{NOC}(\text{CH}_3)_2\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHCCl}-\text{R}_{23}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{R}_{23}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{R}_{23}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{R}_{23}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHC}(\text{NH})-\text{R}_{23}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}-\text{CH}_2\text{NHCOR}_{21}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{NHCOR}_{21}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHCS}-\text{R}_{23}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{CR}_{24}\text{R}_{25}$  (trans oder cis),  $(\text{CH}_2)_r\text{COOH}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{COOR}_{21}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{NR}_{21}$ ,



$(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ , , und der  
 $(\text{CH}_2)_r$ -kettenverlängerte Rest

$(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{N}-(\text{C}_3\text{NX}'\text{R}_{211}\text{R}_{212}\text{R}_{213}\text{R}_{214})$  (mit  $\text{X}' = \text{NR}_{215}, \text{O}, \text{S}$   
 und  $\text{R}_{211}, \text{R}_{212}, \text{R}_{213}, \text{R}_{214}, \text{R}_{215}$  unabhängig voneinander H  
 oder  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl),  $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHSO}_2-\text{Aryl}$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHSO}_2-\text{Heteroaryl}$ , mit  $r = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ,  
 bevorzugt 0,

$\text{R}_{21}, \text{R}_{22}$  unabhängig voneinander H,  $\text{C}_1-\text{C}_{14}$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_{14}$ -Alkanoyl,  $\text{C}_1-$   
 $\text{C}_6$ -Alkylhydroxy,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkoxy,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylamino,  $\text{C}_1-\text{C}_6-$   
 Alkylamino- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkylamino-di- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl,  
 Cycloalkyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl,  $\text{C}_1-$   
 $\text{C}_4$ -Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Aryl,  
 Heteroaryl, Heteroaryloyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Heteroaryl,  
 Cycloalkanoyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkanoyl-Cycloalkyl,  
 Heterocycloalkanoyl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkanoyl-Heterocycloalkyl,  $\text{C}_1-$   
 $\text{C}_4$ -Alkanoyl-Aryl,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-  
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im  
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker  
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe  
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an  
 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen  
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,  
 Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose), oder  $\text{R}_{21}$  und  $\text{R}_{22}$   
 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring  
 bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom  
 ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,

- R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze, CONH<sub>2</sub>, CSNH<sub>2</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN,
- 5 R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21
- R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21
- 10 R24,R25 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,
- R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32, NHCHO, NHCOR31, NHCOCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-mHal<sub>m</sub> (mit Hal = Cl, F, insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- 15 R31,R32 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder R31 und R32 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,
- 20 R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR51, NH<sub>2</sub>, NHR51, NR51R52, SH, SR51), (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>NHCOR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>NHCSR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>S(O)nR51 mit n=0,1,2, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>SCOR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>OCOR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH(OH)R51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COOR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CONR51R52, mit s = 0,1,2,3,4,5, bevorzugt 0, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B.
- 35

Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose), wobei die Monozuckerreste wie Aldopentosen, Aldoheptosen einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose) bevorzugt sind, mit R51, R52 die unabhängig voneinander die Bedeutungen von R21, R22 annehmen können,

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41

10 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

X O, S, NH, N-R8, wobei R8 unabhängig von R5 die gleichen Bedeutung wie R5 annehmen kann oder R5 und R8 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,

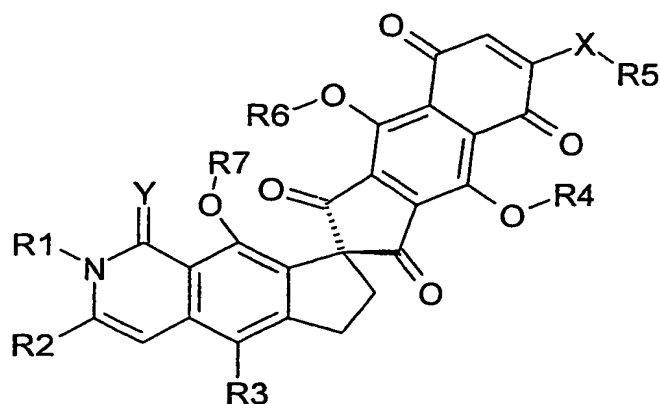
oder X-R5 zusammen gleich H,

20 Y O, S, NR9, wobei R9 H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sein kann,

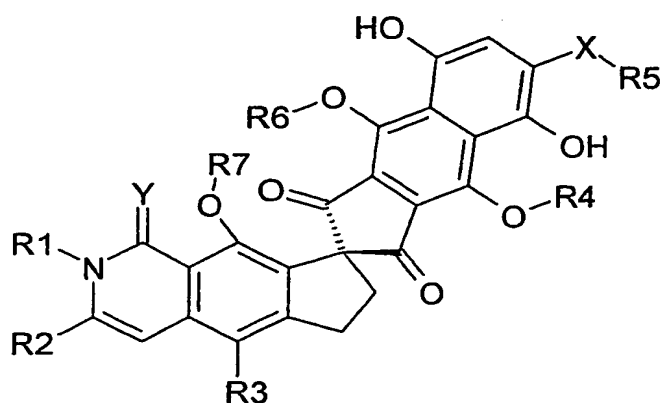
bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung

25 nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Y: O und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy, Y: O. Bevorzugt nehmen die Substituenten nicht gleichzeitig folgende Bedeutung an: R1, R3: H; R2: H, Alkyl, Hydroxyalkyl, insbesondere Monohydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>COOH, CHO, CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>NHCOAlkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>OCOAlkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>NHCSAlkyl, CH=NOH, CH=NO-Alkyl, Aryl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Alkenyl, Hydroxyalkenyl, insbesondere Monohydroxyalkenyl, R4, R6, R7: H, Alkyl; X-R5: H, R5: H, Alkyl, Aryl.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



II a



IIb

5

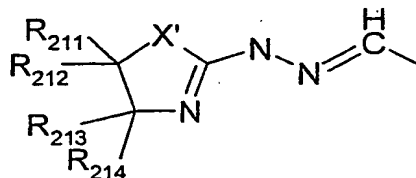
wobei die Bedeutung der Reste R1-R4, X wie oben angegeben ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste außer bei Cyclodextrin-

10 annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Y: O und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich  
15 Methoxy, Y: O.

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa oder IIb, bei denen die Reste R bis auf R2, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, die  
20 Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens

verfünffzigfacht, insbesondere ver Hundertfacht, oder sogar  
ver fünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht  
z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt Wasserstoff-  
brückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder ionisch  
5 sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit einer  
Aldehyd Funktion in R2.

Bevorzugt sind für R2 außerdem die Gruppe der Reste  $C_mH_{2m+o-p}Y_p$  (mit  $m$   
= 1 bis 6, für  $o = 1$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 2$  bis 6,  $o = -1$ ,  $p = 1$   
10 bis  $2m+o$ ; für  $m = 4$  bis 6,  $o = -2$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ;  $Y$  = unabhängig  
von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH2, NHR21,  
NR21R22, SH, SR21),  $(CH_2)_rCH_2NHCOR21$ ,  $(CH_2)_rCH_2OCOR51$ ,  $(CH_2)_rCH_2NHCSR21$ ,  
 $(CH_2)_rCH_2S(O)nR21$  mit  $n = 0, 1, 2$ ,  $(CH_2)_rCH_2SCOR21$ ,  $(CH_2)_rCH_2OSO_2-R21$ ,  
 $(CH_2)_rCH(OH)R21$ ,  $(CH_2)_rCOOH$ ,  $(CH_2)_rCOOR21$ ,  $(CH_2)_rCONR21R22$ . Bevorzugt  
15 ist weiterhin die Gruppe der Aldehyd abgeleiteten Reste  $(CH_2)_rCHO$ ,  
 $(CH_2)_rCH=NOH$ ,  $-(CH_2)_rCH=NOR21$ ,  $(CH_2)_rCH=NOCOR21$ ,  
 $(CH_2)_rCH=NOCH_2CONR21R22$ ,  $(CH_2)_rCH=NOCH(CH_3)CONR21R22$ ,  
 $(CH_2)_rCH=NOC(CH_3)_2CONR21R22$ ,  $(CH_2)_rCH=N-NHCO-R23$ ,  
 $(CH_2)_rCH=N-NHC(O)NH-R23$ ,  $(CH_2)_rCH=N-NHC(S)NH-R23$ ,  
20  $(CH_2)_rCH=N-NHC(NH)NH-R23$ ,  $(CH_2)_rCH=N-NHC(NH)-R23$ ,  
 $(CH_2)_rCH=N-NHCO-CH_2NHCOR21$ ,  $(CH_2)_rCH=N-O-CH_2NHCOR21$ ,  
 $(CH_2)_rCH=N-NHCS-R23$ ,  $(CH_2)_rCH=CR24R25$  (trans oder cis),



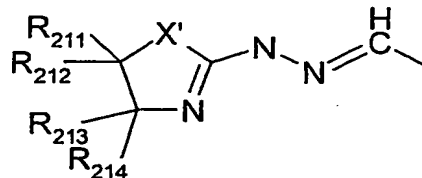
$(CH_2)_rCH=NR21$ ,  $(CH_2)_rCH=N-NR21R22$ , , und der  
 $(CH_2)_r$ -kettenverlängerte Rest  $(CH_2)_rCH=N-N-(C_3NX'R211R212R213R214)$   
25 (mit  $X' = NR215$ , O, S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig  
voneinander H oder  $C_1-C_6$ -Alkyl),  $-(CH_2)_rCH=N-NHSO_2-Aryl$ ,  
 $(CH_2)_rCH=N-NHSO_2-Heteroaryl$ ,  $(CH_2)_rCH=CH-Heteroaryl$ , mit  $r =$   
0, 1, 2, 3, 4, 5, bevorzugt 0.

30 Bevorzugt sind bei den Aldehyden und den abgeleiteten Verbindungen,  
solche bei denen zumindest R1 oder R3 ungleich H ist, wenn R4 bis R7  
H oder Alkyl sind.

Bevorzugte Reste bei R2 sind außerdem Heteroaryl, Cycloalkyl,  $C_1-C_4$ -  
35 Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl-Heterocycloalkyl,



$C_mH_{2m+o-p}Y_p$  (mit  $m = 1$  bis  $6$ , für  $o = 1$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 2$  bis  $6$ ,  $o = -1$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 4$  bis  $6$ ,  $o = -2$ ,  $p = 1$  bis  $2m+o$ ;  
 $Y =$  unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH<sub>2</sub>, NHR21, NR21R22, SH, SR21), CH<sub>2</sub>NHCOR21, CH<sub>2</sub>NHCSR21,  
 5 CH<sub>2</sub>S(O)nR21 mit  $n=0,1,2$ , CH<sub>2</sub>SCOR21, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R21, CH(OH)R21, CH=NOCOR21, -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR21R22, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR21R22, CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR21R22, CH=N-NHCO-R23, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR21, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR21, -CH=N-NHCS-R23, -CH=CR24R25 (trans oder cis),



CONR21R22, -CH=NR21, -CH=N-NR21R22, (mit  $X' =$

10 NR215, O, S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl.

Bevorzugt sind außerdem Verbindungen wie oben angegeben bei denen R3  
 F, Cl, Br, I, OH, OR31, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32, NHCHO, NHCOR31,  
 15 NHCOCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-mHal<sub>m</sub> (mit Hal = Cl, F, insbesondere F, und  $m = 1, 2, 3$ ), OCOR31, mit den oben angegebenen Bedeutungen für R31, R32 bedeutet.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen wie oben angegeben bei denen X  
 N oder S bedeutet, insbesondere wenn R3 gleich H oder Halogen ist  
 20 und/oder R2 gleich Alkenyl, insbesondere Butadienyl oder 1,3-Pentdienyl ist.

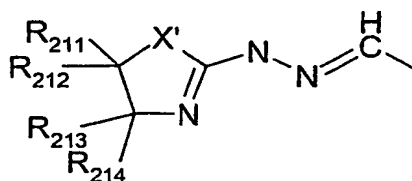
Außerdem bevorzugt sind Verbindungen wie oben angegeben bei denen X-  
 R5 gleich OH ist und insbesondere deren Salze und bevorzugt bei  
 25 Verbindungen der Formel Ia oder IIa, da diese saure OH-Gruppe leicht deprotoniert werden kann und damit die Wasserlöslichkeit und/oder biologische Wirksamkeit verbessert werden kann.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die  
 30 Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

35 R2 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl,

Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl-Heteroaryl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Polyolseitenkette insbesondere  
 CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CHOH-CHOH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, CH=CH-CHOH-  
 CHOH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Y (Y=F, Cl, Br, I), ), CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,  
 5 CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n=0,1,2,  
 CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>,  
 insbesondere CHO, CH(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CH(SR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH,  
 CH=NOR<sub>21</sub>, CH=NOCOR<sub>21</sub>, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, CH=CR<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> ( trans  
 oder cis ), insbesondere COOH (insbesondere deren  
 10 physiologisch verträglichen Salze), COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -  
 CH=NR<sub>21</sub>,



-CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' = NR<sub>215</sub>, O,  
 S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander  
 H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
 15 -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl

20 R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

25 R<sub>25</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H,  
 CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

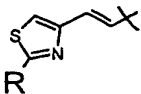
30 R<sub>3</sub> F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>31</sub>,

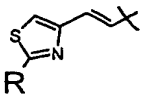
R<sub>31</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

- R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyle, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 4, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 4, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>), besonders bevorzugt ist Hydroxyalkyl mit einer oder mehreren OH Gruppen,
- R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CO-R41
- R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- X O, S, NH, N-R8
- Y O, S, NH
- bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy.
- Bevorzugt ist für Y O, S, insbesondere O
- Bevorzugt für X ist O, NH, N-R8.
- Bevorzugt für R5 ist H, Methyl, Ethyl, Propyl, insbesondere Methyl.
- Bevorzugt für R8 ist H, Methyl, Ethyl, Propyl, insbesondere Methyl.
- Bevorzugt für XR5 ist OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Außerdem bevorzugt für R<sub>2</sub> ist der Rest -CHOHCHOHCHOHCHOHCH<sub>3</sub>.

Deweiteren sind für R<sub>2</sub> folgende Reste bevorzugt: -CHCH-2-Methyl-4-



- 5 Thiazyl, insbesondere , wobei R insbesondere Alkyl oder NHCOAlkyl ist, CH=NOR<sub>21</sub>, mit R<sub>21</sub> gleich Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Hexyl, Benzyl, Halogenbenzyl, insbesondere Fluorbenzyl und Chlorbenzyl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Morpholinyl.
- 10 Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen der Beispiele
- 15 aufweisen.

Besonders bevorzugt sind R<sub>3</sub> gleich H, F, Cl, Br, J, insbesondere F, Cl, Br, J.

- 20 Besonders bevorzugt für R<sub>2</sub> ist C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, CH=NOR<sub>21</sub>, mit R<sub>21</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, insbesondere Benzyl, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl-Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl insbesondere nur ein Ringssystem aufweisen, das gegebenenfalls einfach oder zweifach mit einem Substituenten wie
- 25 Halogen, Methyl, CF<sub>3</sub>, OH, OMe substituiert ist.

Insbesondere bevorzugt sind Fredericamycin A Derivate, bei denen nur die oben angegebenen besonders bevorzugten Bedeutungen von R<sub>2</sub> und/oder R<sub>3</sub> verwirklicht sind.

30

Die Erfindung betrifft außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

- 35 Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbildung.

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukemie, Lungenkrebs, Melanome, Uterustumore, Prostatatumore und Colontumore.

Außerdem wirkt Fredericamycin A und seine Derivate gegen ein unbekanntes Tearget im Zellzyklus, welches bei Tumorzellen zur Apoptose führt.

Des weiteren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und bei Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet.

Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Fredericamycinderivaten, bei dem intermediär R2 -CHOHCHOHCHOHCHOHCH<sub>3</sub> bedeutet. Diese Verbindungen werden bevorzugt zur weiteren Derivatisierung in Aldehyde umgewandelt.

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C<sub>1-4</sub>-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl z.B. C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

Der Term „C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C<sub>2-6</sub>-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butadienyl, 2,4-Butadienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentadienyl, 2,4-Pentadienyl, 1,4-Pentadienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethylbutenyl.

Der Term „Alkynyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C-C-Dreifachbindungen der jeweils angegebenen Länge. So bedeutet C<sub>2-6</sub>-Alkynyl z.B. Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 2-Methyl-2-propinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 1,3-Butadiinyl, 2,4-Butadiinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 4-Methyl-1-pentinyl oder 3,3-Dimethylbutinyl.

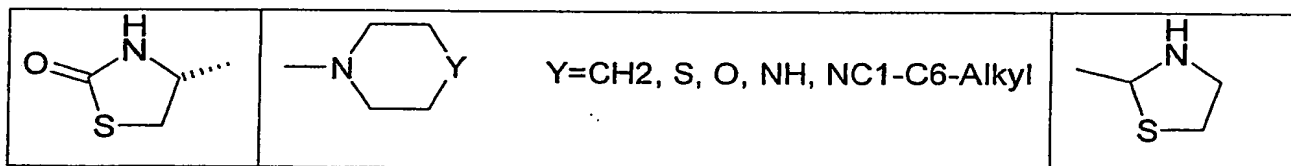
Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

Der Term „NR<sub>2</sub>IR<sub>2</sub>“ steht bevorzugt für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring mit optional einem weiteren Heteroatom N oder O, bilden können.

Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet ungesättigte (einfach oder mehrfach, bevorzugt einfach) oder gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoff-

gruppen, mit 3 bis 10 C-Atomen, bevorzugt 3 bis 8 C-Atomen, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohex-2-enyl, Cyclohex-3-enyl, Cyclohex-2,4-dienyl, 4-Methyl-cyclohexyl, 3-Methyl-cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Gesättigte Cycloalkyle sind  
 5 bevorzugt. Die Cycloalkyle können substituiert sein mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl,  
 10 Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Heteroalkylaryl haben können, wobei die Reste R<sub>11</sub> und R<sub>12</sub> unabhängig von einander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl bedeuten können.

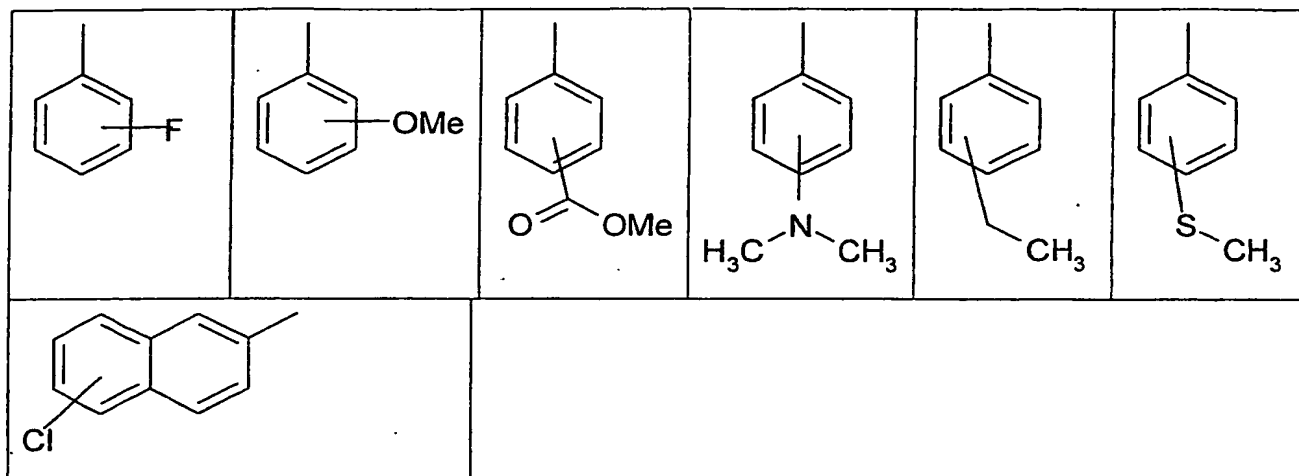
Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen  
 15 Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine oder zwei weitere CH<sub>2</sub>-gruppe durch eine oder zwei Carbonylfunktion(en), Carbothionylfunktion(en) oder eine Carbonylfunktion und eine Carbothionylfunktion ersetzt sein kann,  
 20 z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morphin oder



Die Heterocycloalkyle können wie die Cycloalkyle substituiert sein.

Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen  
 25 mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die  
 30 Reste R<sub>11</sub> und R<sub>12</sub> unabhängig von einander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl oder R<sub>11</sub> und R<sub>12</sub> zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann, bedeuten können.

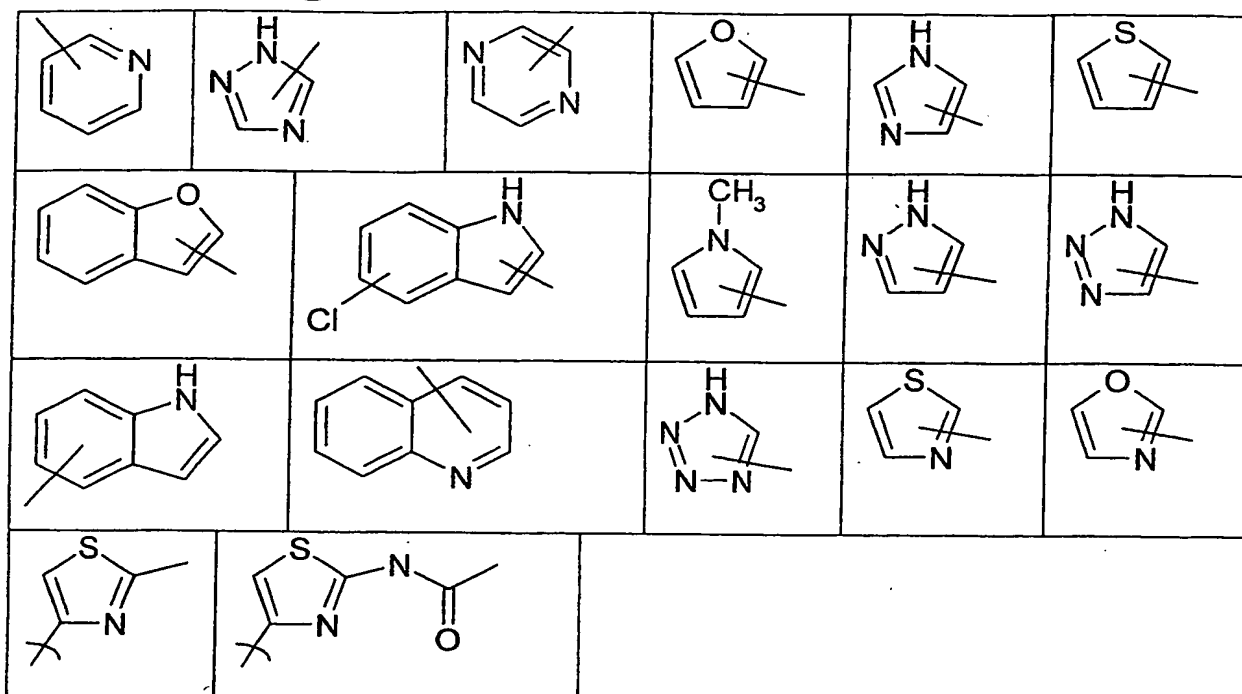
Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:



Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen  
 5 Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3  
 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S,  
 O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis  
 zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die  
 Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH,  
 10 NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>,  
 COOH, COOR<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>11</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen oder Phenyl,  
 haben können, wobei die Reste R<sub>11</sub> und R<sub>12</sub> unabhängig von einander  
 die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

15 Bevorzugte Heteroaryle sind:





Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, besonders bevorzugt das tri Kalium und tri Natriumsalz, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen

oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche  
5 Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen  
10 Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen,  
15 Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so  
20 erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

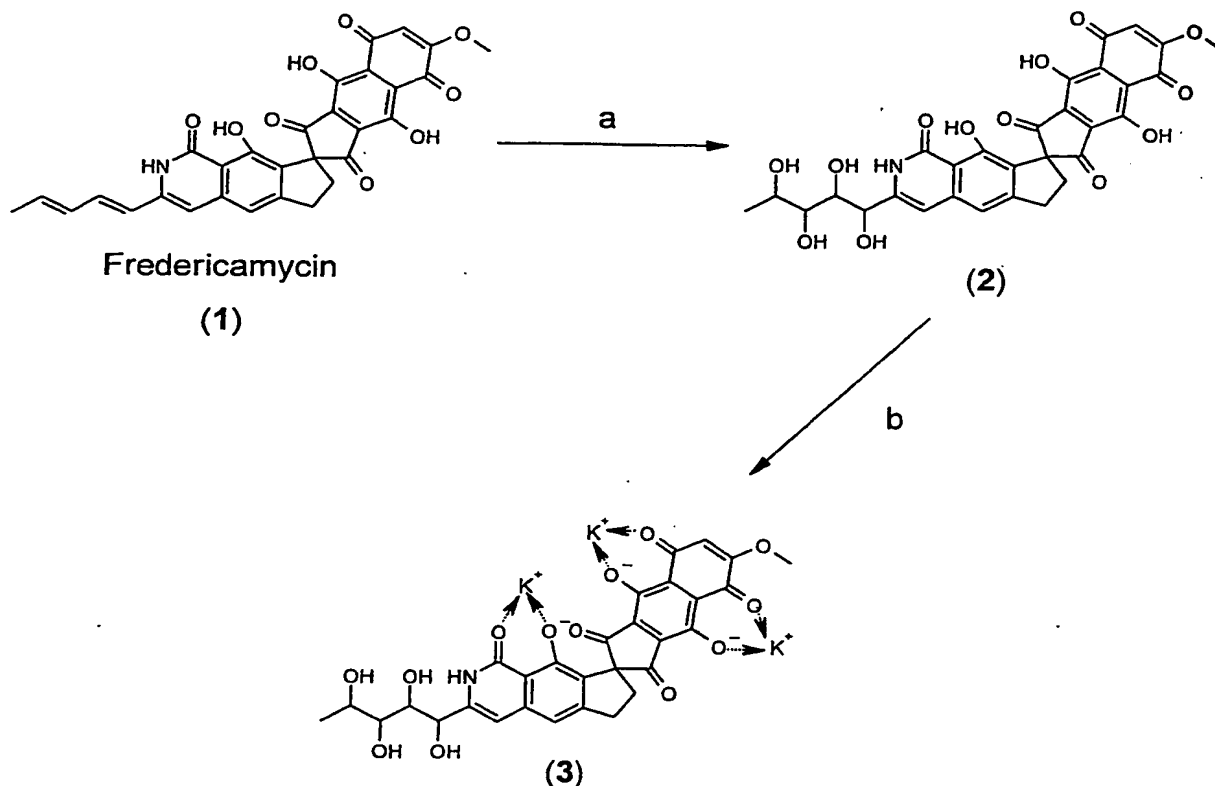
#### Experimenteller Teil

25 Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

#### 30 Herstellung der Substanzen

Für die Synthese von wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseiten-  
kette hydroxyliert. Die entstehende Verbindung (2) zeigte ein erheb-  
35 lich größere wasserlöslichkeit als die Ausgangsverbindung Frederica-  
mycin (1). (2) wurde zur weiteren Steigerung der Wasserlöslichkeit in das Trikaliumsalz (3) umgewandelt ( s. Schema 1 ).

Schema 1

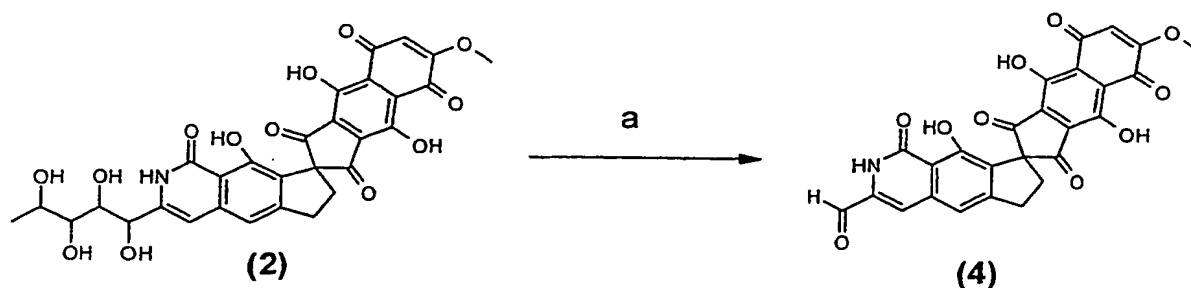


a) OsO<sub>4</sub>, N-Methylmorpholin-N-oxid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>O

b) KOH-Pyridin

Das Fredericamycin-tetrol (2) dient unter anderem als wichtige Zwischenstufe für die Synthese weiterer Fredericamycin Derivate mit erhöhtem Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat läßt sich die Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd (4) abbauen (s. Schema 2).

Schema 2

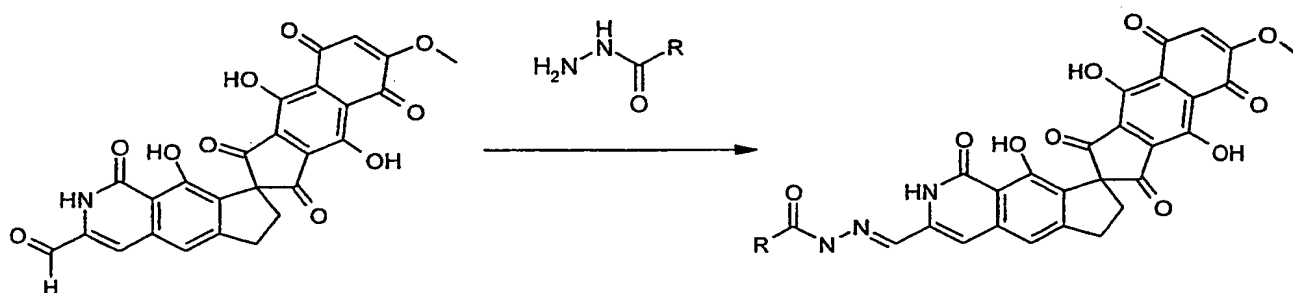


a) NaIO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O-DMF oder trägergebundenes-IO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O-DMF

Der Fredericamycin-Aldehyd (4) lässt sich mit Acylhydrazonen, Hydroxylamin und O-Alkylhydroxylamine in die entsprechenden Hydrazone ( s. Schema 3 ), bzw. Oxim und Oximether ( s. Schema 4 ) umsetzen. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur in Lösungsmittel wie DMF oder Pyridin durchgeführt werden und ist nach wenigen Minuten bis Stunden beendet.

### Synthese von Hydrazonen

Schema 3

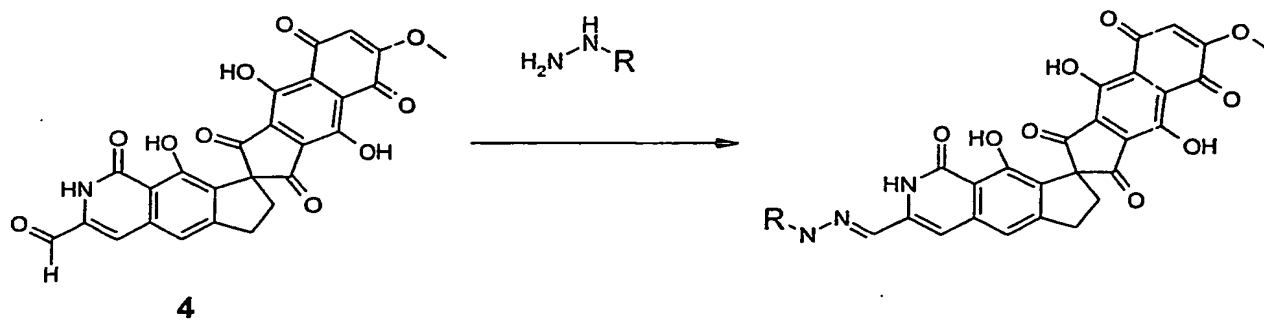


(4)

(Tabelle 1/3)

Tabelle 1

Beispiel/Verbindung	R	m/e	$\lambda_{\max}$ (nm)
5/118		601.3	504.0
6/119		635,2	486.0



R	Verbindung	Beispiel
	<b>111</b>	<b>18</b>
	<b>105</b>	<b>19</b>
	<b>113</b>	<b>20</b>

## 5 Synthese von Oximether

Schema 4

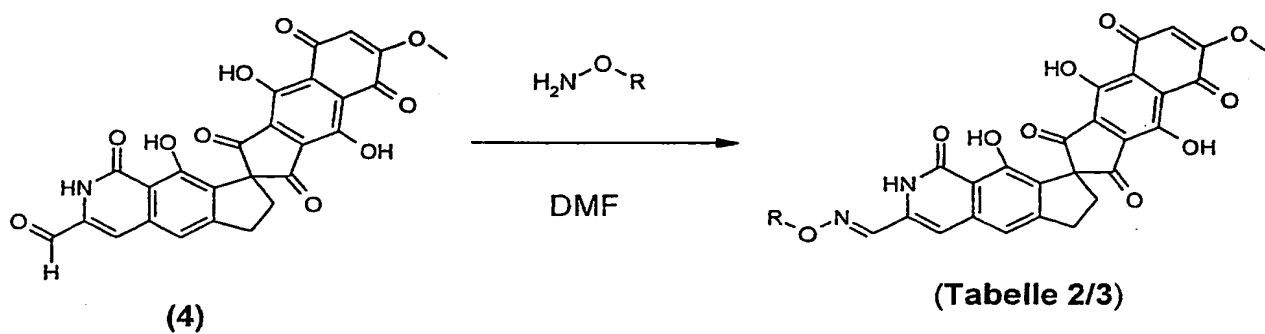
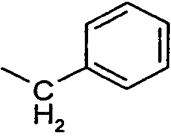
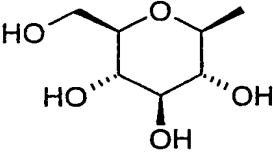
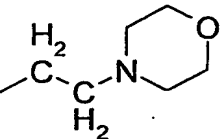
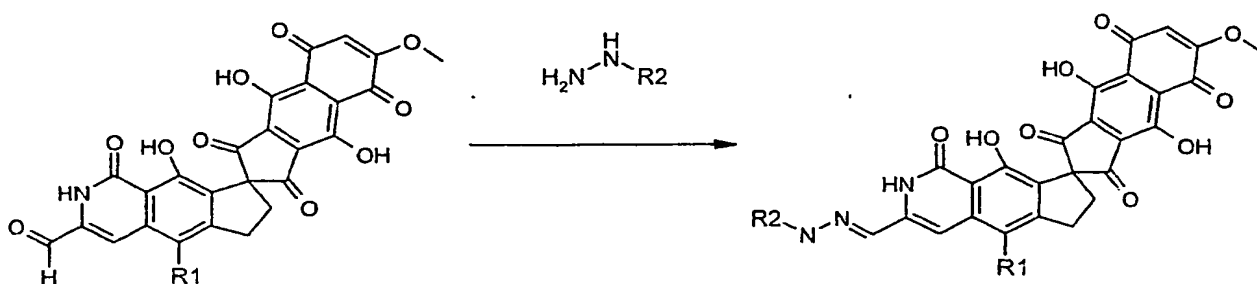


Tabelle 2

Beispiel/Verbindung	R	m/e	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)
7/122	-H	516.1	500.0
8/120	-CH <sub>3</sub>	531.2	500.0
9/121		607.2	504.0
10/123		678.1	504.0
21/116		630.1	504.0

5 Analog können nach der unten aufgeführten Vorschrift die Verbindungen 100 - 242 hergestellt werden ( Tabelle 3 ). Die hierbei verwendeten Hydrazine, Hydrazone und Hydroxylamine sind kommerziell erhältlich oder wurden nach literaturbekannter Vorschrift hergestellt.

Schema 5

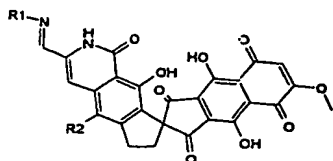


(R1=Halogen, I, Br, Cl)

(Tabelle 3)

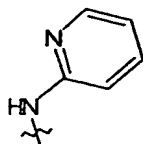
Tabelle 3

Formel für Tabelle 3:



Bei-  
spiel/  
Verbin-  
dung  
100

R1



R2



Masse      Masse  
berechnet gefunden    UVMax    Ausbeute

101

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>

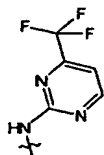
H

592,1230

593,10

500

95



102

C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

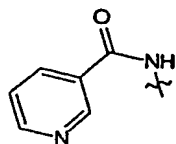
H

661,1056

662,11

500

95



103

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O

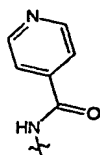
H

620,1179

621,11

492

95

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O

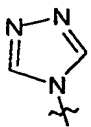

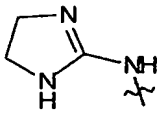

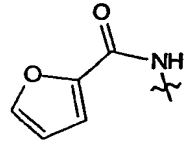

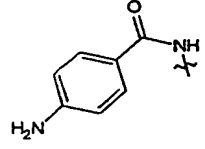

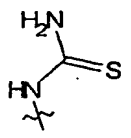

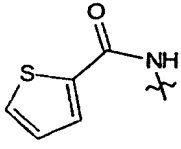

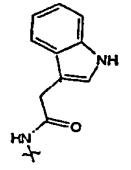

H

620,1179

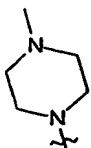
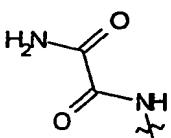
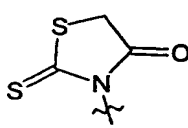
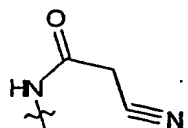
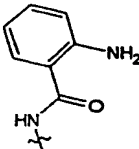
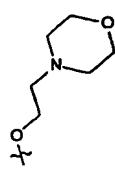
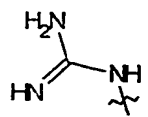
621,11

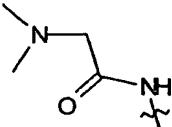

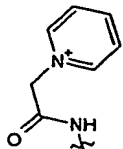



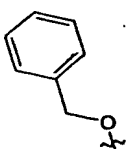



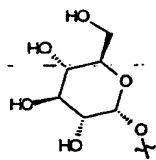

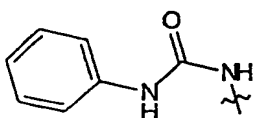

500

95

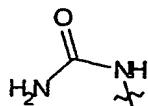
104						
	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	H	567,1026	568,11	500	80
105 (19)						
	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub>	H	583,1339	584,10	492	95
106						
	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	H	609,1019	610,09	492	95
107						
	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O	H	634,1335	635,13	492	95
108						
	NHCSNH <sub>2</sub>	H	574,0794	558,05	492	95
109						
	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NOS	H	625,0791	626,08	492	95
110						
	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O	H	672,1492	673,15	492	95



111		$\text{---H}$				
	C5H11N2	H	598,1699	599,14	492	95
112		$\text{---H}$				
	C2H3N2O2	H	586,0971	587,10	492	95
113 (20)		$\text{---H}$				
	C3H2NOS2	H	631,0355	632,05	500	95
114		$\text{---H}$				
	C3H3N2O	H	582,1022	583,13	492	95
115		$\text{---H}$				
	C7H7N2O	H	634,1335	635,16	492	70
116		$\text{---H}$				
	C6H12NO2	H	629,1645	630,14	492	85
117		$\text{---H}$				
	CH4N3	H	557,1182	558,11	500	95

118						
	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O	H	600,1492	601,16	492	85
119						
	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	H	635,1414	635,13	492	85
120 (8)						
	OMe	H	530,0961	531,12	492	90
121 (9)						
	OCH <sub>2</sub> Ph	H	606,1274	607,16	492	95
122 (7)						
	OH	H	516,0804	517,11	482	95
123 (10)						
	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub>	H	678,1332	679,14	500	95
124						
	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O	H	634,1335	635,15	492	95

125



-H

126

NHCONH2

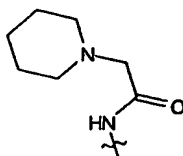
H

558,1022

559,12

492

95



-H

127

C7H13N2O

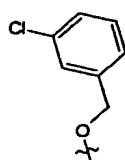
H

640,1805

641,13

492

95



-H

128

C7H6ClO

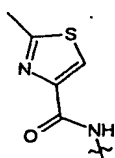
H

640,0884

641,10

492

95



-H

129

C5H5N2OS

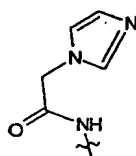
H

640,0900

641,10

492

95



-H

130

C5H6N3O

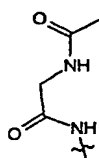
H

623,1288

624,13

500

90



-H

131

C4H7N2O2

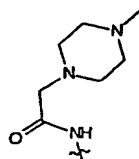
H

614,1284

615,13

492

95



-H

C7H14N3O

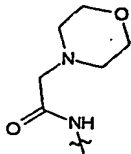
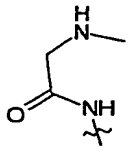
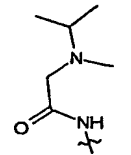
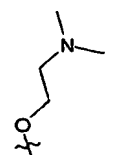
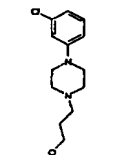
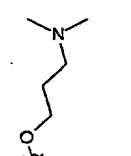
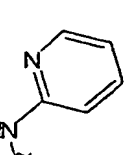
H

655,1914

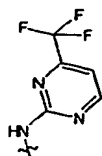
656,19

492

50

132		$\text{---H}$				
	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	H	642,1597	643,17	492	60
133		$\text{---H}$				
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O	H	586,1335	587,15	492	70
134		$\text{---H}$				
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O	H	628,1805	629,17	492	70
135		$\text{---H}$				
	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> NO	H	587,1539	588,14	492	90
136		$\text{---H}$				
	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O	H	752,1885	753,19	492	85
137		$\text{---H}$				
	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> NO	H	601,1696	602,19	492	70
138		$\text{---H}$				
	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	Cl	626,0840	627,07	500	95

139

 $\alpha$ -HC<sub>5</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

Cl

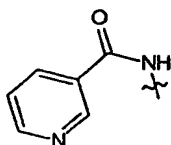
695,0666

696,06

500

95

140

 $\alpha$ -HC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O

Cl

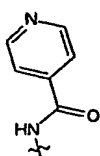
654,0789

655,07

500

95

141

 $\alpha$ -HC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O

Cl

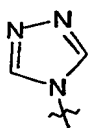
654,0789

655,07

500

95

142

 $\alpha$ -HC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

Cl

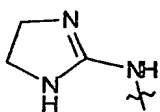
601,0636

602,06

500

90

143

 $\alpha$ -HC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>

Cl

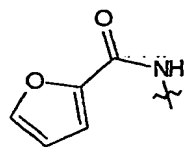
617,0949

618,08

500

95

144

 $\alpha$ -HC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Cl

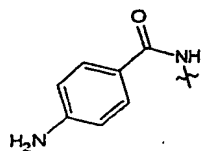
643,0629

644,05

500

95

145

 $\alpha$ -HC<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O

Cl

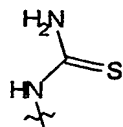
668,0946

669,07

500

95

146

 $\alpha$ -HNHCSNH<sub>2</sub>

Cl

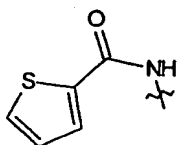
608,0404

609,07

500

95

147

 $\alpha$ -HC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NOS

Cl

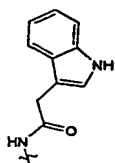
659,0401

660,07

500

95

148

 $\alpha$ -HC<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O

Cl

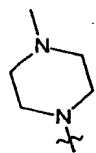
706,1102

707,16

500

95

149

 $\alpha$ -HC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>

Cl

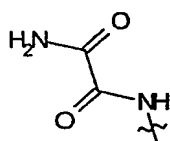
632,1309

633,16

500

95

150

 $\alpha$ -HC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Cl

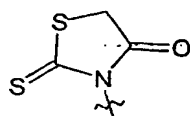
620,0582

621,09

500

95

151

 $\alpha$ -HC<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NOS<sub>2</sub>

Cl

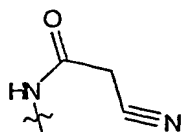
664,9965

645,31

500

95

152

 $\alpha$ -HC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

Cl

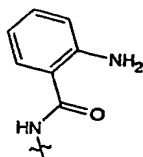
616,0633

617,10

500

95

153



C7H7N2O

Cl

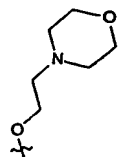
668,0946

669,13

500

95

154



C6H12NO2

Cl

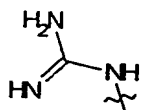
663,1255

664,16

500

95

155



CH4N3

Cl

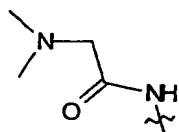
591,0792

592,11

500

95

156



C4H9N2O

Cl

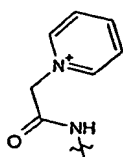
634,1102

635,14

500

95

157



C7H8N2O

Cl

669,1024

669,12

500

95

158



OMe

Cl

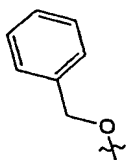
564,0571

565,09

500

95

159



OCH2Ph

Cl

640,0884

641,12

500

95

160



161

OH

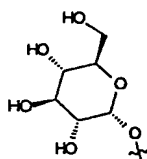
Cl

550,0415

551,06

500

95



162

C6H11O6

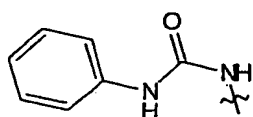
Cl

712,0943

713,10

500

95



163

C7H7N2O

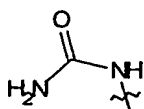
Cl

668,0946

669,09

500

95



164

NHCONH2

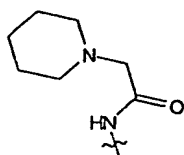
Cl

592,0633

593,07

500

90



165

C7H13N2O

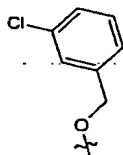
Cl

674,1415

675,11

500

95



166

C7H6ClO

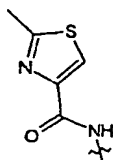
Cl

674,0494

675,03

500

90



C5H5N2OS

Cl

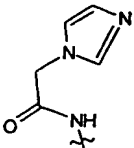

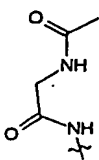

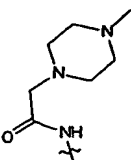

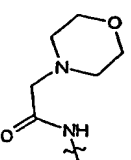

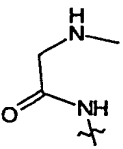

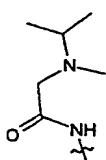

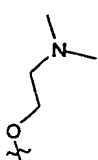

674,0510

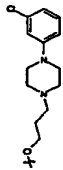



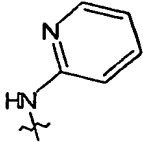

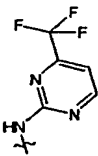

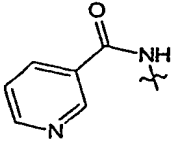

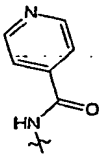

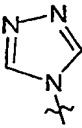

675,02

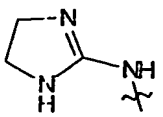

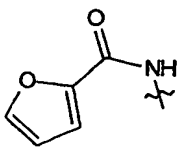

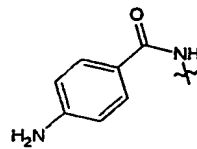

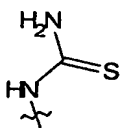

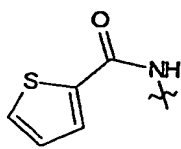

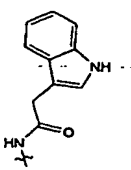

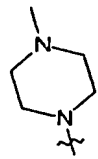

500

95

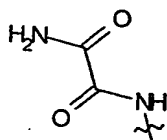


167						
	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O	Cl	657,0898	658,06	500	90
168						
	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cl	648,0895	649,07	500	95
169						
	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O	Cl	689,1524	690,15	500	60
170						
	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cl	676,1208	677,13	500	60
171						
	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O	Cl	620,0946	621,11	500	70
172						
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O	Cl	662,1415	663,12	500	70
173						
	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> NO	Cl	621,1150	622,10	500	60

174						
	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O	Cl	786,1495	787,16	500	90
175						
	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> NO	Cl	635,1306	636,10	500	75
176						
	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	Br	670,0334	670,99	500	95
177						
	C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	Br	739,0161	739,99	500	95
178						
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O	Br	698,0284	699,00	500	90
179						
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O	Br	698,0284	699,00	500	90
180						
	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	Br	645,0130	645,99	492	70

181						
	C3H6N3	Br	661,0443	662,01	492	95
182						
	C5H4NO2	Br	687,0124	688,99	492	95
183						
	C7H7N2O	Br	712,0440	713,03	500	95
184						
	NHCSNH2	Br	651,9899	653,04	500	95
185						
	C5H4NOS	Br	702,9895	704,02	492	95
186						
	C10H9N2O	Br	750,0597	751,10	500	95
187						
	C5H11N2	Br	676,0804	677,10	492	95

188



189

C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

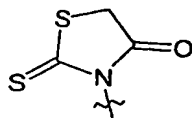
Br

664,0076

665,05

500

95



190

C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NOS<sub>2</sub>

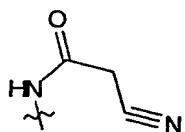
Br

708,9460

709,99

492

95



191

C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

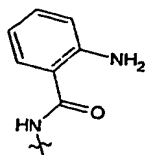
Br

660,0127

661,05

492

95



192

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O

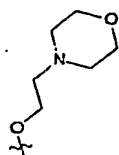
Br

712,0440

713,08

492

70



193

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

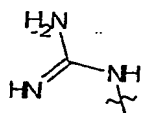
Br

707,0750

708,06

500

95



194

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O

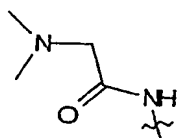
Br

635,0287

636,02

500

95

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O

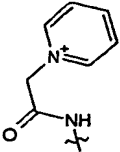

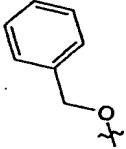

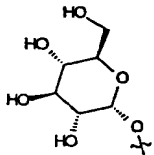

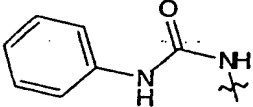

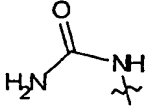

Br

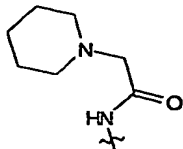

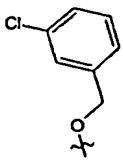

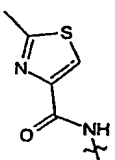

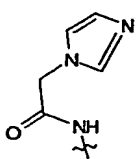

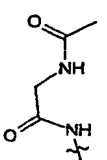

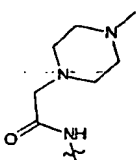

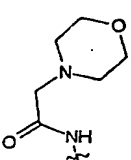

678,0597

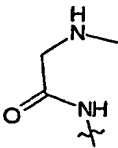

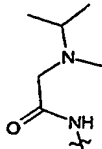
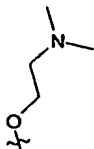


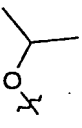



679,06

500

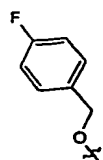
95

195						
196	C7H8N2O	Br	713,0518	713,03	500	95
197						
198	OCH2Ph	Br	684,0379	685,05	492	95
199						
200	C6H11O6	Br	756,0437	757,00	500	90
201						
	C7H7N2O	Br	712,0440	713,00	500	90
						
	NHCONH2	Br	636,0127	637,00	492	90

202						
	C7H13N2O	Br	718,0910	719,00	500	90
203						
	C7H6ClO	Br	717,9989	718,00	492	95
204						
	C5H5N2OS	Br	718,0004	718,97	492	95
205						
	C5H6N3O	Br	701,0392	702,01	500	95
206						
	C4H7N2O2	Br	692,0389	693,03	492	95
207						
	C7H14N3O	Br	733,1018	734,10	500	90
208						
	C6H11N2O2	Br	720,0702	721,10	500	95

209						
210	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O 	Br	664,0440	665,08	500	95
211	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O 	Br	706,0910	707,09	500	90
212	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> NO 	Br	665,0644	666,08	500	95
213	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O 	Br	830,0989	831,11	500	95
214	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> NO 		679,0801	680,09	492	95
215	Oi-Pr 	H	558,1274	559,21	500	99
	O-n-Hex 	H	600,1743	601,30	500	99

216

 $\text{---H}$ 

C7H6FO

H

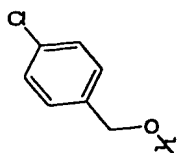
624,1180

625,28

500

99

217

 $\text{---H}$ 

C7H6ClO

H

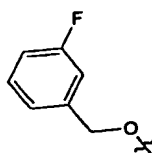
640,0884

641,27

500

99

218

 $\text{---H}$ 

C7H6FO

H

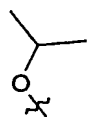
624,1180

625,31

500

99

219

 $\alpha\text{---}$ 

Oi-Pr

Cl

592,0884

593,28

500

80

220

 $\alpha\text{---}$ 

O-n-Hex

Cl

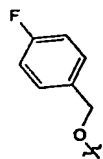
634,1354

635,36

500

90

221

 $\alpha\text{---}$ 

C7H6FO

Cl

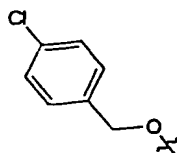
658,0790

659,32

500

85

222

 $\alpha\text{---}$ 

C7H6ClO

Cl

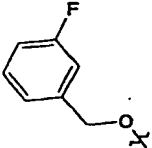
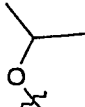

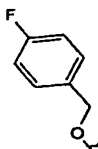
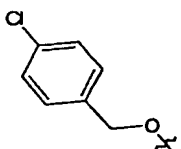
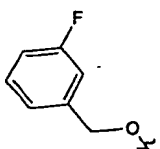
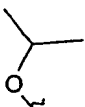
674,0494



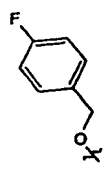

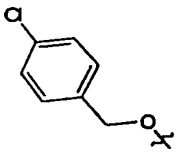

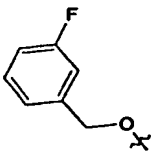

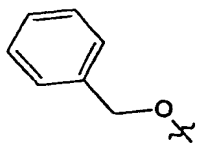





675,31

500

80



223		<del>Cl</del>				
	C7H6FO	Cl	658,0790	659,34	500	80
224		<del>Br</del>				
	Oi-Pr	Br	636,0379	639,30	492	90
225		<del>Br</del>				
	O-n-Hex	Br	678,0848	679,37	492	95
226		<del>Br</del>				
	C7H6FO	Br	702,0284	703,34	492	95
227		<del>Br</del>				
	C7H6ClO	Br	717,9989	719,34	492	95
228		<del>Br</del>				
	C7H6FO	Br	702,0284	705,35	492	95
229		<del>I</del>				
	Oi-Pr	I	684,0200	685,30	500	99

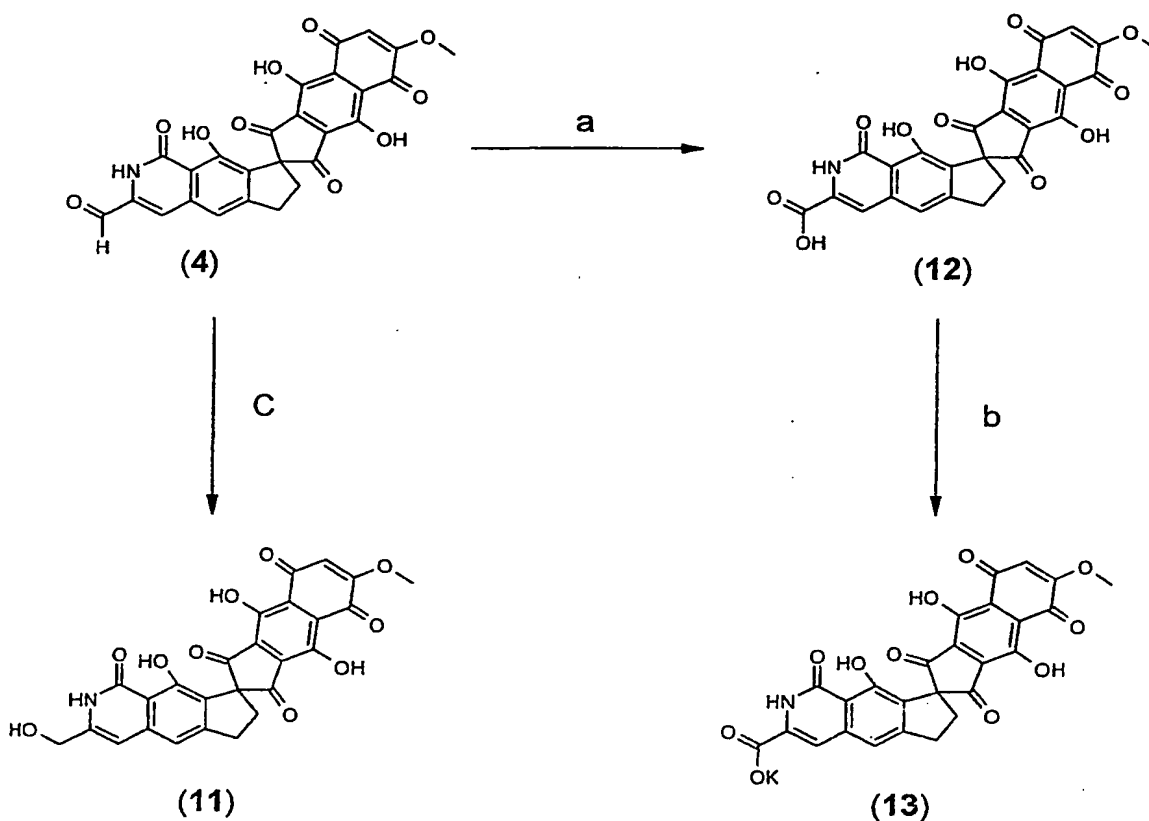
230						
	O-n-Hex	I	726,0669	727,41	500	99
231						
	C7H6FO	I	750,0105	751,38	500	99
232						
	C7H6ClO	I	765,9810	767,36	500	99
233						
	C7H6FO	I	750,0105	751,38	500	99
234						
	OCH2Ph	I	732,0200	733,38	500	99
235						
	C6H12NO2	I	755,0571	756,33	500	99
236						
	OMe	I	655,9887	657,32	492	95



## Reduktion und Oxidation von Fredericamycin Aldehyd (4)

Fredericamycin Aldehyd (4) lässt sich mit einem gebräuchlichen Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie DMF oder Pyridin zum Hydroxymethyl Fredericamycin (11) umsetzen. Die Reaktion lässt sich auch als Eintopfreaktion ( Jodatspaltung von Fredericamycin tetrol (2) zum Fredericamycin Aldehyd (4) ( s. Schema 2 ) und Reduktion ohne Isolierung der Zwischenprodukte zum Fredericamycin Alkohol (11) ) zusammenfassen.

Schema 5



a)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2,3-Dimethylbuten-2

b)  $\text{KOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , DMF

c)  $\text{NaBH}_4$

Fredericamycin Aldehyd (4) kann mit dem Oxidationsmittel Natriumchlorit ( $\text{NaClO}_2$ ), einem Puffer wie Natriumdihydrogenphosphat in Gegenwart eines Alkens wie 2,3-Dimethylbuten in sehr guten Ausbeuten zur Fredericamycin carbonsäure (12) oxidiert werden. Die üblicher-

weise eingesetzten Oxidationsmethoden, wie man sie in der präparativen Chemie für die Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren einsetzt (Oxidation mit Chrom(VI) Verbindungen, Mangan(VII) Verbindungen sowie Persäuren) führten nicht zum Erfolg. Erst der Einsatz des oben beschriebenen Oxidationsverfahrens ergab das gewünschte Produkt. Die Literatur beschreibt Oxidationen von 2-Pyridon-6-aldehyden mit Silberionen und Kaliumpermanganat im alkalischen Medium. Dieses Verfahren ist jedoch für Fredericamycin und seine Derivate nicht geeignet, da Fredericamycin (1) basenlabile (-reaktive) Gruppierungen (OH-Gruppen) besitzt, die zu unerwünschten Nebenreaktionen führen können.

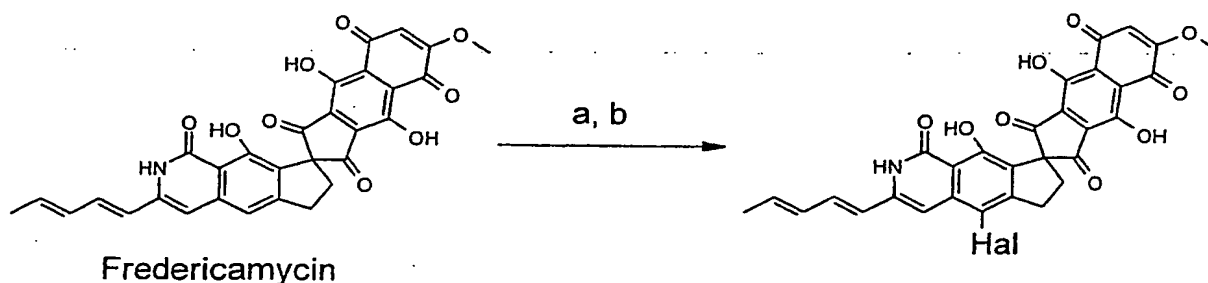
Das Kaliumsalz der Fredericamycinsäure (13) wurde nach herkömmlichem Verfahren durch stöchiometrische Neutralisation gewonnen.

#### Substitution am B-Ring

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den substituierten 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (14) und (15) umsetzen (Schema 6). Der Fredericamycinaldehyd (4) und (36) kann mit elementarem Brom, NBS, BrI, NIS und NCS in die entsprechenden halogensubstituierten Fredericamycinaldehyde (37), (38) und (39) umgewandelt werden.

Die entsprechende Fluorverbindung ist ebenfalls zugänglich.

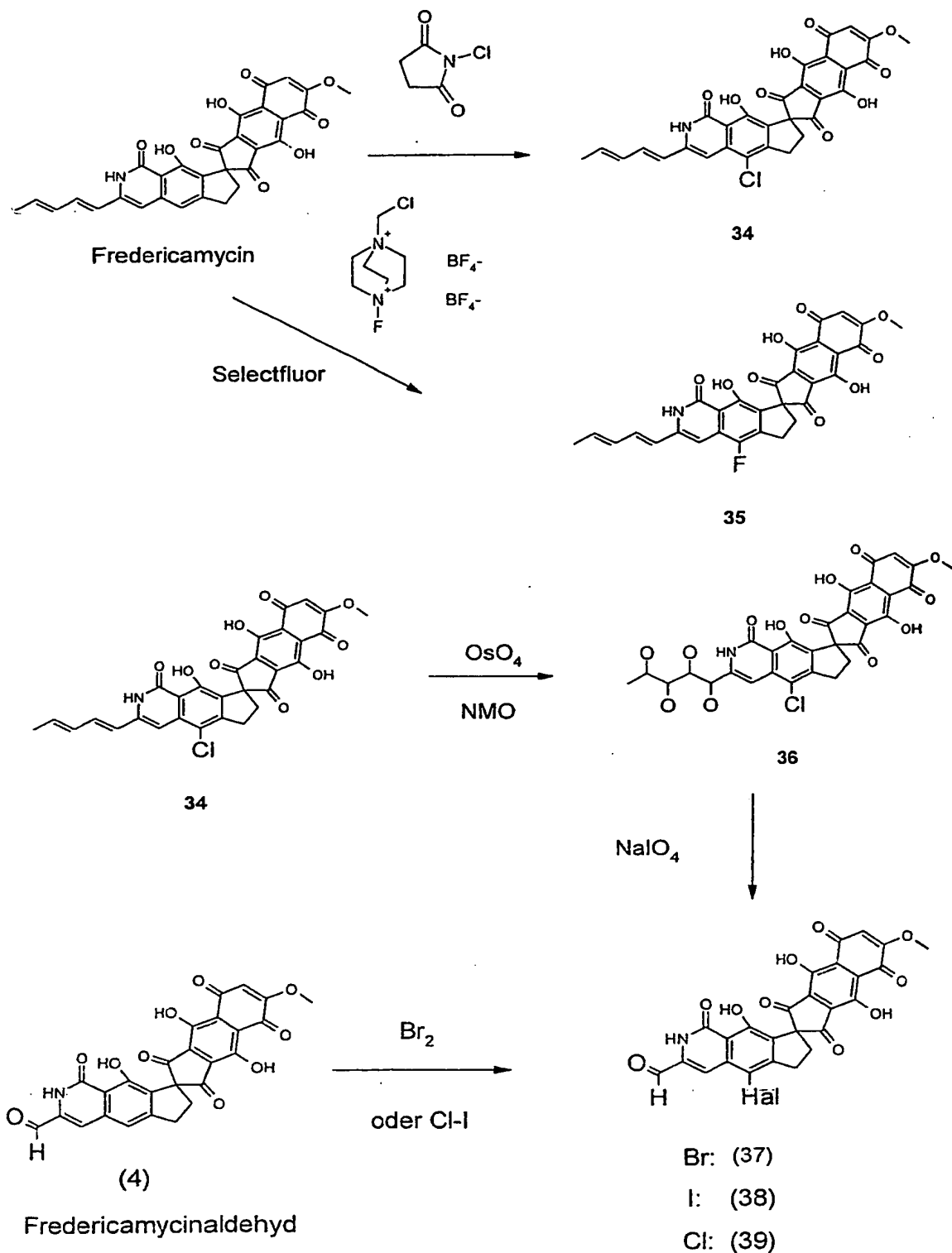
Schema 6



Hal: Br (14), I (15)

a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;

b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C

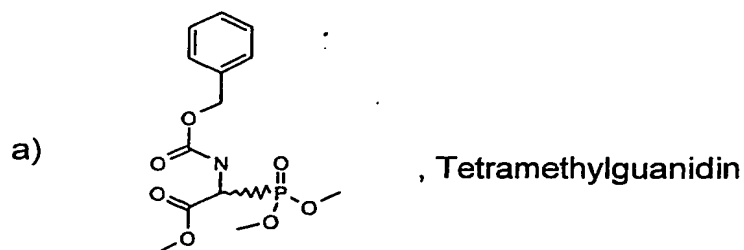
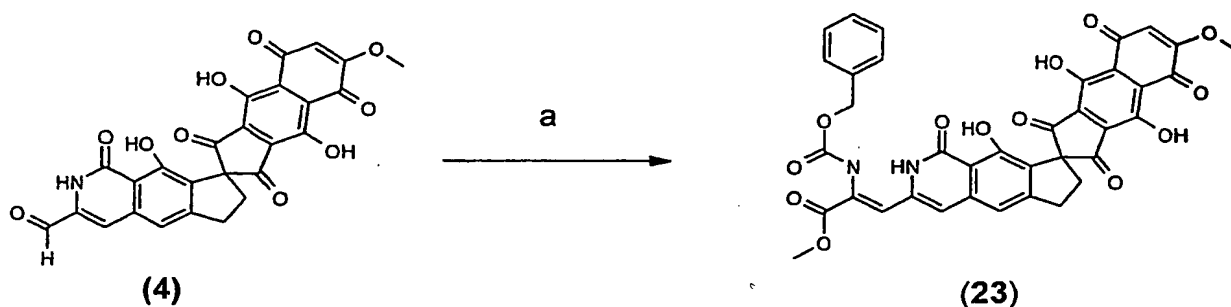


- 5 Die beiden nachstehenden Fredericamycin Verbindungen (23) und (24) sind beides auch Vorstufen. (23) ist die Vorstufe für ein aminosäureverknüpftes Fredericamycinderivat.

Die Herstellung von (23) ist auch als Beleg anzusehen, dass der Aldehyd (4) mit Phosphoryliden nach Wittig oder Wittig-Horner umgesetzt werden kann ( s. Schema 7 ).

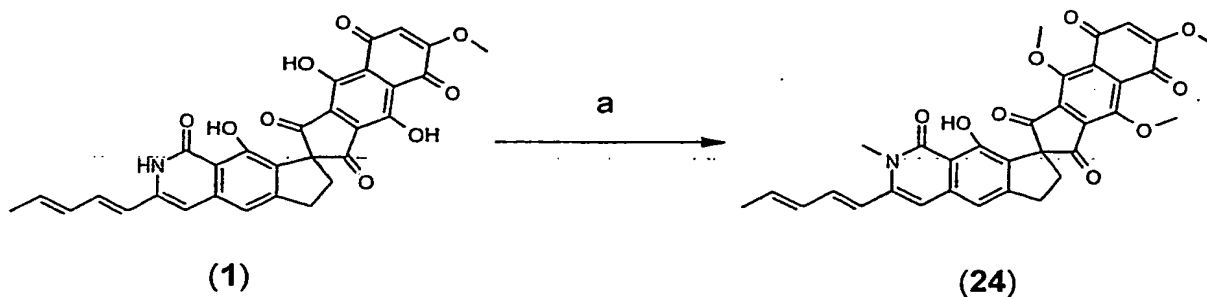
5

Schema 7



- 10 Die Verbindung (24) ist die Vorstufe eines N-Methylierten Fredericamycinderivates ( Schema 8 ).

Schema 8

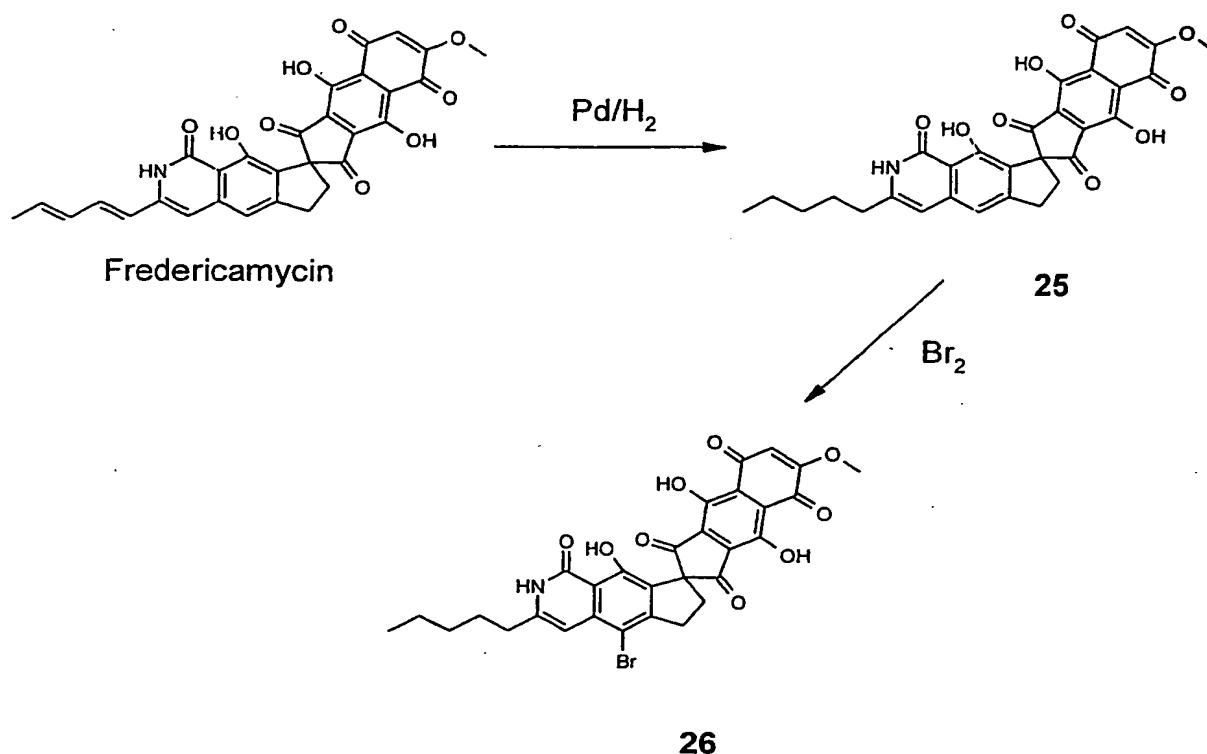


- 15 a)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, RT

Fredericamycin kann durch Palladium/Wasserstoff nahezu quantitativ in das Tetrahydro Fredericamycin 25 umgewandelt und nach den oben beschriebenen Methoden kernhalogeniert z.B. zur Bromverbindung 26 umgesetzt werden (Schema 9):

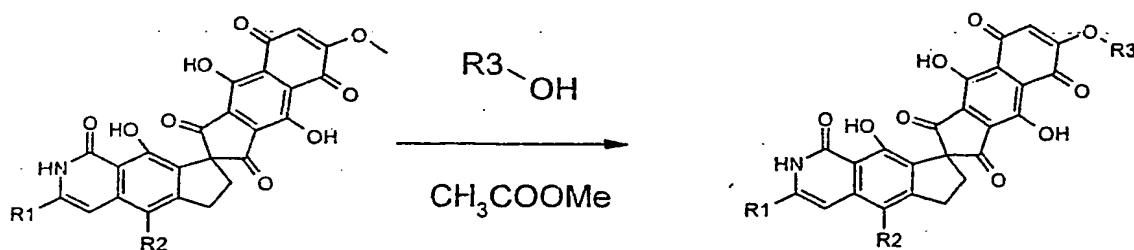
20

Schema 9



- 5 Überraschend wurde auch gefunden, dass sich die Methoxygruppierung im Fredericamycin und den erfindungsgemäßen Derivaten unter Alkali- und Erdalkaliacetat Katalyse durch Sauerstoff Nukleophile wie Alkohole oder Polyole austauschen lässt. Dabei können die können die Alkohole eine Vielzahl verschiedener Substituenten tragen (Tabelle
- 10 4).

Schema 10





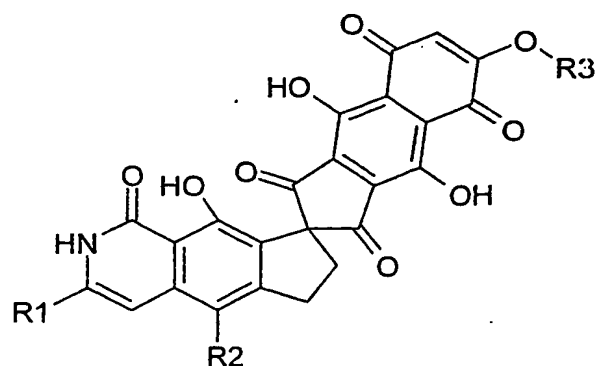
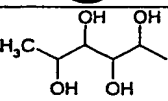
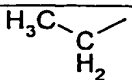
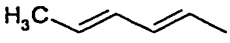
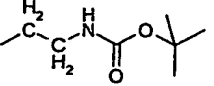
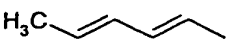
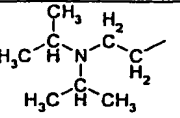
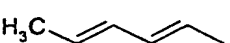
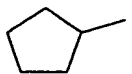
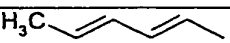
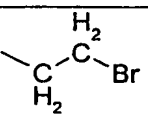


Tabelle 4

5

Beispiel	R1	R2	R3	UVmax. (nm)	M/e	Ausbeute (%)
243		H		504	(M+H) 554	97
244		H		500	(M+) 582	96
245		H		500	(M+H) 568	70
246		H		504	(M+H) 597	36
247		Br		504	(M+) 632/634	71
248		H		500	(M+H) 566	91
249		H		499	(M+) 569	52
250		H		504	(M+H) 616	99
251		H		500	(M+) 580	99

252		H		499	(M+H) 622	20
253		H		500	(M+H) 669	99
254		H		504	(M+H) 653	48
255		H		504	(M+H) 594	50
256		H		499	(M+H) 632/634	99

#### Austausch der Methoxygruppe am F Ring

5

Der Austausch der Methoxygruppierung am F-Ring des Fredericamycins sowie an den Derivaten ist durch primäre, sekundäre oder aromatische Amine möglich. Dabei werden die Komponenten mit den entsprechenden primären oder sekundären Aminen bei Raumtemperatur in DMF oder einem anderen inerten Lösungsmittel gerührt. Bei aromatischen Aminen ist eine Katalyse mit Lewisäuren wie Zinn(IV)chlorid etc. erforderlich.

10

Schema 11

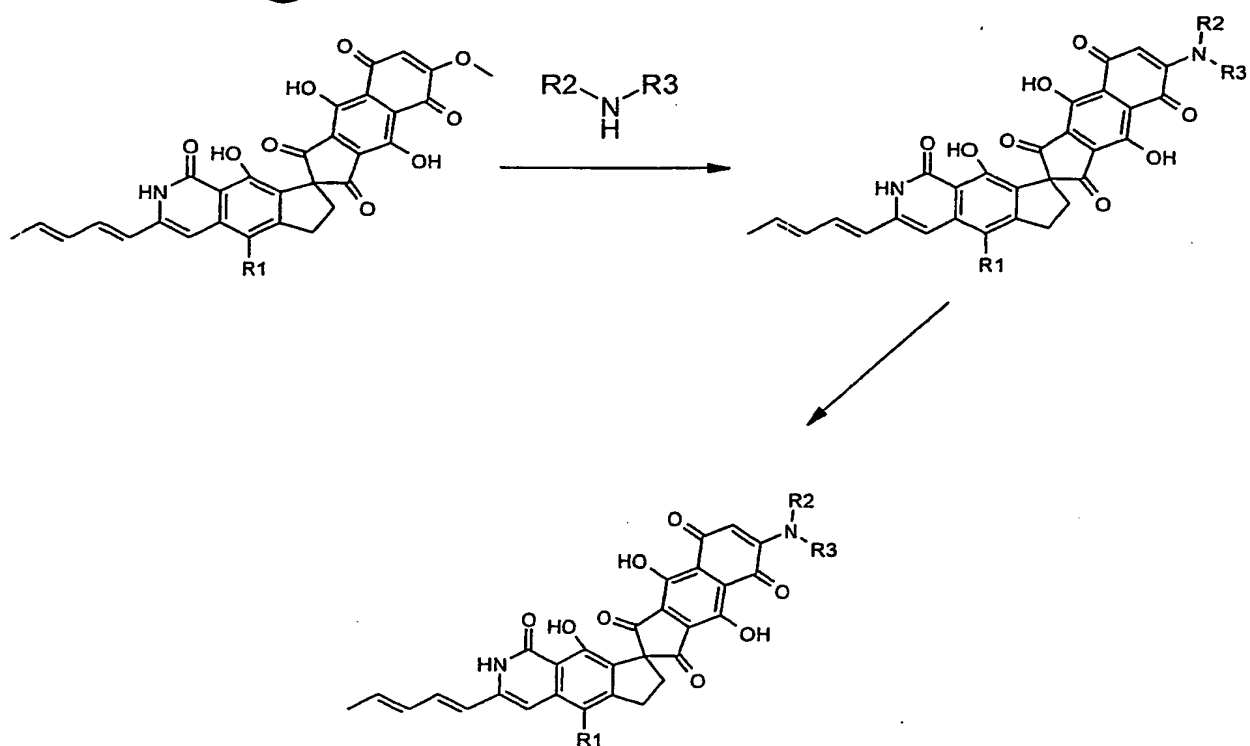
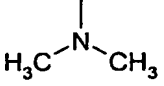
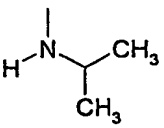
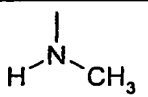
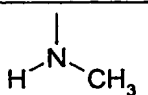
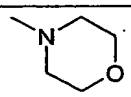
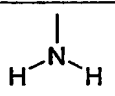
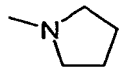
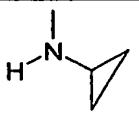


Tabelle 5

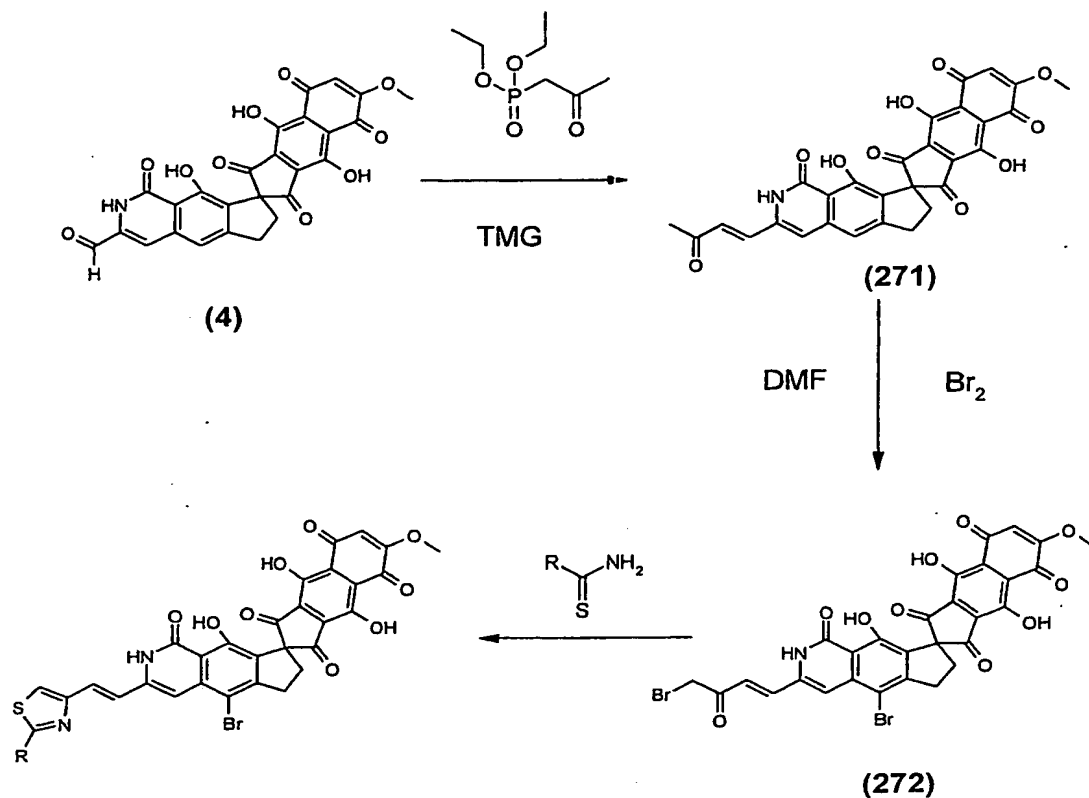
R1	R2-N-R3	Beispiel
I		257
I		258
Br		259
H		260
H		261
H		262

H		263
H		264
H		265
I		266
H		267
H		268
H		269
Br		270

#### Herstellung von heterocyclischen Fredericamycin Derivaten

Der Fredericamycin Aldehyd (4) laßt sich nach Wittig oder Wittig-  
 5 Horner zum Pyridalaceton (271) umsetzen. Bromierung mit Brom in DMF  
 liefert das in der Seitenkette und am B Ring substituierte  
 Dibromderivat (272). Mit den entsprechend substituierten Thioamiden  
 oder Thioharnstoffen sind die entsprechenden Thiazolabkömmlinge  
 (273-276) zugänglich.

Schema 12



5 TMG: Tetramethylguanidin

Tabelle 6

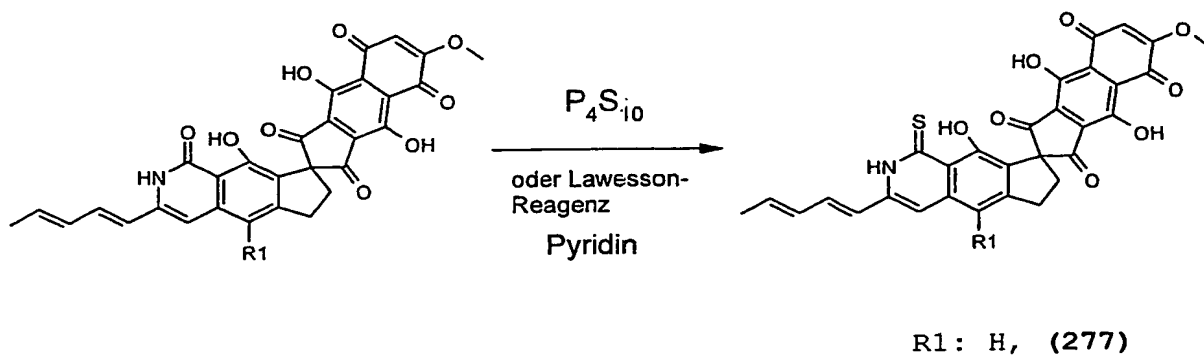
R	Beispiel
NH <sub>2</sub>	273
Ph	274
CH <sub>3</sub> CONH	275
CH <sub>3</sub>	276

10

### Herstellung thioanaloger Fredericamycin Derivate

Durch Beschwefelung von Fredericamycin oder seine Derivate mit  
 15 Lawesson Reagenz oder P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> in Pyridin sind die Thiopyridon analogen  
 Derivate zugänglich (s. Schema 13)

Schema 13



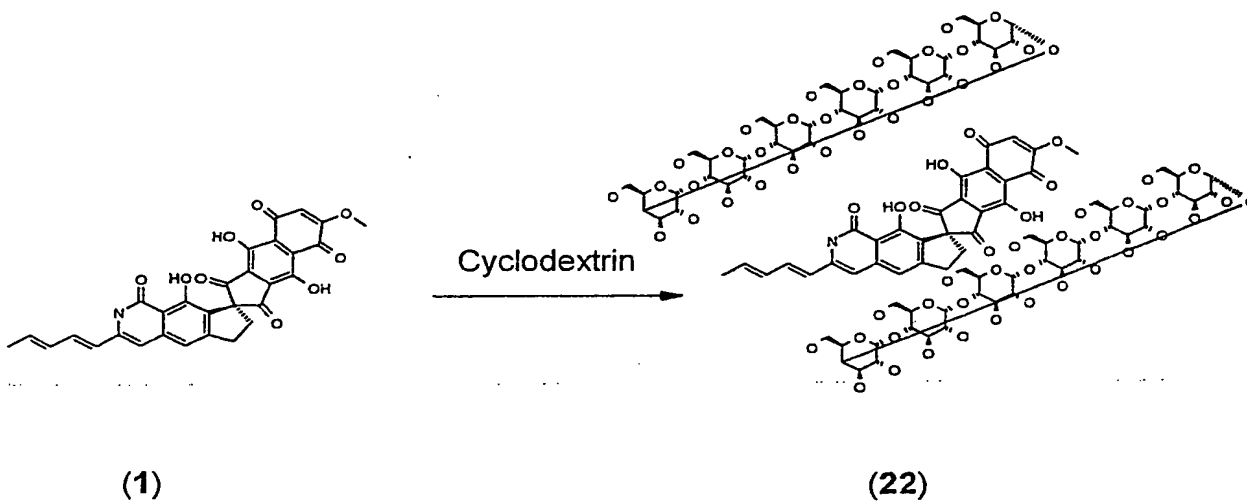
5

Fredericamycin (1) bildet mit Polyzuckern wie  $\alpha$ -Cyclodextrin  
 Einschlussverbindungen, wie (25), die gegenüber der Ausgangssubstanz  
 gut wasserlöslich sind.

10

Die Dextrineinschlussverbindungen bilden sich leicht, wenn man die  
 Komponenten im entsprechenden stöchiometrischen Verhältnis in einem  
 geeigneten Lösungsmittel wie DMSO mischt ( s. Schema 11 ).

15



20

**Biologische Aktivität gegen 12 Krebs Zell-Linien:**

LCL(H460/Lunge), MACL(MCF7,Brust), LXFL(529L,Lunge),  
 LXFA(629L,Lunge), MEXF(462NL,Melanom), MEXF(514L,Melanom),  
 MAXF(401NL,Brust), RXF(944L,Renal), RXF(486L,Renal),  
 5 UXF(1138L,Uterus), PRXF(PC3M,Prostata),  
 PRXF(22RV1).

Wirksamkeit (IC70) gemittelt über alle Zell-Linien in µg/ml bei 5  
 Testkonzentrationen

10

Tabelle 7

Beispiel/Referenz	IC70 µg/ml
<b>Adriamycin</b>	<b>0.0210</b>
<b>Cis-Platin</b>	<b>37.1020</b>
<b>Fredericamycin</b>	<b>0.2790</b>
1	0.1130
13	0.0050
14	0.0070
22	0.0080
23	0.0110
121	0.2020
127	0.1550
192	0.0750
196	0.0950
197	0.0340
198	0.2560
203	0.1590
212	0.2100
214	0.0220
215	0.0720
217	0.1290
218	0.0760
224	0.0470
225	0.1110
230	0.0910
232	0.3170
233	0.1000

234	0.0520
235	0.0810
236	0.1210
265	0.1330
275	0.3680
276	0.0840

## 5 Beispiele

### Beispiel 1

1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
 10 pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (2)

200mg (0.38 mmol) Fredericamycin A (1) werden in 30ml Dichlormethan  
 gelöst. Nach der Zugabe von 20ml Methanol und 4.4ml Wasser werden  
 15 350mg ( 2.6mmol ) N-methylmorpholin-N-oxid eingetragen. Unter  
 kräftigem Rühren tropft man 0.2ml einer 2.5%igen Osmium(IV)oxid-  
 Lösung in t-Butanol zu. Man säuert mit die Reaktionsmischung mit 2-3  
 Tropfen Trifluoressigsäure an. Nach 48 stündigem Rühren ist die  
 Reaktion laut HPLC-Kontrolle ( RP18, Acetonitril-Wasser  
 20 (0.2%Essigsäure ) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter  
 kräftigem Rühren in 400ml Wasser eingetragen und der dunkelrote  
 kristalline Feststoff über einen Filter abgesaugt. Im HV trocknen.  
 Ausbeute: 195mg ( 87% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. ES<sup>+</sup>: M/e= 606.2  
 (M+-H),  $\lambda_{\max}$ : 504.0.

25

### Beispiel 2

Tri-Kalium 1-deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3'-  
 ,5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
 30 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (3)

12.0mg ( 19.8  $\mu$ mol ) Fredericamycin tetrol (2) werden unter  
 Stickstoffatmosphäre in 1.5ml absolutem Pyridin gelöst. Die Lösung



wird bei 0°C 30 Minuten lang mit Argon begast. Unter Argonatmosphäre werden bei 0°C 5.94ml einer 0.01N KOH-Lösung auf einmal hinzudosiert. Die Reaktionslösung färbt sich sofort intensiv türkisblau. Die Reaktionsmischung wird noch 1 Stunde nachgerührt und anschließend  
 5 tiefgefroren und lyophilisiert. Ausbeute: 14.2mg (100%d. Th.).  
 Tiefblaue Kristallmasse.

### Beispiel 3

10 (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
 cyclopenta[b]naphtalene]-3-carbaldehyde (4)

1.) 50mg ( 82.3 µmol ) Tetrahydroxy Fredericamycin (Tetrol (2))  
 15 werden in 4ml DMF gelöst. Unter kräftigem Rühren wird einen wässrige  
 Natriumjodat-Lösung ( 300mg NaIO<sub>4</sub> in 1ml Wasser ) innerhalb einer  
 Stunde zugetropft. Nach 1h rühren bei Raumtemperatur wird mit 2  
 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt. Nach weiteren 30 Minuten Rühren  
 wird die Reaktionslösung mit 3ml DMF verdünnt und anschließend mit  
 20 150mg NaIO<sub>4</sub> gelöst in 0.5ml Wasser versetzt.  
 Nach einer weiteren Stunde trägt man in 100ml Wasser ein. Man saugt  
 vom Niederschlag ab und trocknet im HV. Dunkelrotes Kristallpulver.  
 Ausbeute: 41mg ( 100% d.Th. ). M/e= 501.3; UV<sub>max</sub> : 504,0nm

25 2.) 109mg ( 179 µmol ) Fredericamycin tetrol (2) werden in 8ml  
 Pyridin gelöst. Zugabe von 180µl Wasser. In die Reaktionsmischung  
 werden 450mg ( 1.08mmol, 6eq ) ( Polystyrylmethyl )trimethylammonium  
 perjodat Harz zugegeben. Anschließend lässt man 12h bei RT rühren.  
 Man filtriert vom Harz ab, wäscht nach und engt zur Trockene ein.  
 30 Dunkelroter Rückstand. Ausbeute 89.9mg( 100% d.Th. ).  
 M/e=501.3; UV<sub>max</sub>: 504.0nm

### Beispiel 4

35 1-[2-oxo-2-((2E)-2-{[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5'-  
 ,8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalen]-3yl)methylene}ethyl)-  
 dimethylamino trifluoroacetate (118)

20mg ( 39.9  $\mu$ mol ) Fredericamycin Aldehyd (4) werden unter Argon in 1.5ml absolutem DMF gelöst. Zugabe von 9.1mg ( 47.9  $\mu$ mol, 1.2eq ) Acetylhydrazid-dimethylammoniumchlorid ( Girard Reagenz D ) und 20mg Polyvinylpyridin (2% DVB). Die Mischung lässt man 2.5h rühren.

Anschließend werden 27mg ( 80  $\mu$ mol, 2.0eq ) Aldehyd-Wang-Resin ( Belegung 3.0 mmol/g ) zugegeben und noch 1h nachgerührt. Anschließend wird vom Harz abfiltriert und das Harz noch 3x mit DMF nachgewaschen. Einengen im Hochvakuum. Der Rückstand wird in 1ml Tri-fluoressigsäure gelöst und nach 10 Minuten zur Trockene eingengt.

Roter Feststoff; Ausbeute: 28.5mg (100%); ES<sup>+</sup>: M/e=601.3, UV<sub>max</sub>: 504.0nm

#### 15 Beispiel 5

1-[2-oxo-2-((2E)-2-{[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',-5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b] naphthalen-3-yl]methylene}hydrazino)-ethyl]pyridinium chloride (119)

15mg (29.9  $\mu$ mol) Fredericamycin Aldehyd (4) werden in 3ml DMF gelöst.

Bei Raumtemperatur werden 7.5mg (40.0  $\mu$ mol) Acethydrazinopyridinium-chlorid ( Girard Reagenz P ) gelöst in 75 $\mu$ l Wasser eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 1.5h bei Raumtemperatur gerührt wobei der Verlauf der Reaktion mittels HPLC kontrolliert wird. Nach dem Beenden fügt man solange Essigsäureethylester zur Reaktionsmischung, bis ein Niederschlag auszufallen beginnt. Man saugt nach vollendeter Kristallisation den roten Feststoff ab.

Ausbeute: 9.1mg ( 44% d.Th. ). M/e=635.2;  $\lambda_{\max}$  = 486.0

## Beispiel 6

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
5 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime (122)

- 10mg ( 19.4  $\mu$ mol ) Fredericamycinaldehyd (4) werden in 2ml DMF  
gelöst. Nach der Zugabe von 3.1mg ( 44.6  $\mu$ mol ) Hydroxylammonium  
chlorid wird mit 3.2  $\mu$ l Pyridin versetzt. Man rührt 2h bei  
10 Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wurde in 50ml Wasser  
eingetragen und 3x mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und  
einengen hinterblieb ein tiefrotes amorphes Kristallpulver ( hplc  
sauber ).
- 15 Ausbeute: 7.4mg ( 72% d.Th. ). ES<sup>-</sup>: M/e=516.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 7

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',-  
20 2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime (8)

- 10mg (19.4  $\mu$ mol) Fredericamycin aldehyd (4) werden in 2ml DMF  
gelöst. Nach der Zugabe von 3.4mg ( 40.7  $\mu$ mol ) O-  
25 methylhydroxylammoniumchlorid und 3.2  $\mu$ l Pyridin lässt man die  
Reaktionsmischung 2h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trägt  
man in 100ml Wasser ein und saugt vom ausgefallenen roten  
Niederschlag ab ( hplc sauber ).
- 30 Ausbeute: 7.6mg ( 71% d.Th. ). ES<sup>+</sup>: M/e=531.2;  $\lambda_{\max}$  =500.0nm.

## Beispiel 8

35 (8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-benzyloxime (9)

10mg (19.4  $\mu$ mol) Fredericamycin aldehyd (3) werden in 2ml DMF gelöst. Nach der Zugabe von 6.4mg ( 43.2  $\mu$ mol ) O-benzylhydroxylammoniumchlorid und 3.2  $\mu$ l Pyridin lässt man die Reaktionsmischung 5 2h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trägt man in 50ml Wasser ein und saugt vom ausgefallenen roten Niederschlag ab (hplc sauber).

Ausbeute: 6.8mg ( 57% d.Th. ). ES<sup>+</sup>: M/e=607.2;  $\lambda_{\max}$  =504.0nm.

#### 10 Beispiel 9

1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene)amino)- $\beta$ -15 D-glucopyranose (10)

2.0mg ( 4.0 $\mu$ mol ) Fredericamycin aldehyd (4) wurden in 150 $\mu$ l DMF gelöst und mit 0.86mg ( 4.4  $\mu$ mol )  $\beta$ -Aminoxy-D-glucopyranose versetzt. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur und fügt 5mg ( 20 15.0  $\mu$ mol ) Aldehyd-Wang-resin ( Belegung 3.0 mmol/g ) zu. Nach weiterem 3 stündigem Rühren filtriert man vom Harz ab, wäscht mit DMF nach und engt im Hochvakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 2,7mg ( 99%d.Th. ) rotes Pulver; ES<sup>-</sup>: M/e=678.1;  $\lambda_{\max}$  =504.0nm. 25

#### Beispiel 10

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-6'-methoxy-6,7-dihydrospiro [[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (11) 30

30mg ( 49.4  $\mu$ mol ) Tetrahydroxy Fredericamycin (2) wurde in 2ml Pyridin gelöst. Es wurden 20mg ( 93.0  $\mu$ mol ) Natriummetaperjodat 35 gelöst in 0.3ml Wasser hinzugegeben. Nach 4 stündigem Rühren versetzt man mit 10mg ( 260  $\mu$ mol ) Natriumborhydrid. Nach 12 Stunden

wurde zur Trockene eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgetrennt.

Ausbeute: 2.6mg ( 13% d. Th. ) rotes Pulver. ES<sup>-</sup>: M/e=503.2;  $\lambda_{\max}$  =  
5 504.0nm

#### Beispiel 11

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-  
10 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carboxylic acid (12)

15mg ( 29.9  $\mu$ mol ) Fredericamcin Aldehyd (4) werden in 1ml  
Dichlormethan und 0.5ml t-Butanol gelöst. Zugabe von 250  $\mu$ l 2,4-  
15 Dimethylbuten. Unter Rühren bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus  
6.0mg ( 53.1  $\mu$ mol ) Natriumchlorit ( 80%ig ) und 5.1mg  
Natriumhydrogenphosphat in 250  $\mu$ l Wasser zugetropft.

Nach 2.5 Stunden wird nochmals eine Lösung aus 10.0mg ( 88.5  $\mu$ mol )  
Natrium-chlorit und 5mg Natriumdihydrogenphosphat in 200 $\mu$ l Wasser  
20 zugegeben. Nach insgesamt 4h wird auf Wasser gegeben und mit  
Essigester extrahiert.

Das Rohgemisch wurde mittels präparativer HPLC ( RP18, Acetonitril-  
Wasser-Essigsäure ) gereinigt. Rotes amorphes Pulver.

25 Ausbeute: 8.3mg ( 53.5% d.Th. ). E<sup>-</sup>: M/e=516.1;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm.

#### Beispiel 12

Kalium (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-  
30 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carboxylate (13)

6.9mg ( 13.3  $\mu$ mol ) Fredericamycin carbonsäure (12) werden unter  
Stickstoff in 5ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur und unter  
35 Sauerstoffausschluß werden unter kräftigem Rühren 1.27ml ( 12.7  $\mu$ mol  
) einer wässrigen 0.01N KOH-Lösung eingetropft. Man rührt 15 Minuten  
bei Raumtemperatur nach und engt im Hoch-  
vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 7.40mg (100 d.Th.);  $E^-$ :  $M/e = 516.1$ ;  $\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$

### Beispiel 13

5

(8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (14)

- 10 20mg ( 37.1 $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin (1) werden in 250 $\mu\text{l}$  DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 6.3mg ( 35.3  $\mu\text{mol}$  ) N-Bromsuccinimid in 250 $\mu\text{l}$  DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im Hochvakuum abgezogen und der Rückstand durch präparative HPLC  
15 gereinigt.

Ausbeute: 7mg ( 32% d.Th. ) rote Kristallmasse.  $M/e = 616.1/618.1$ ;  
 $\lambda_{\max} = 486.0\text{nm}$

### 20 Beispiel 14

(8S)-5-iodo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (15)

25

- 84mg ( 158 $\mu\text{mol}$  ) Fredericamycin (1) werden in 1.0 ml DMF gelöst und anschließend bei 0°C innerhalb einer Stunde mit 33.0 mg ( 150.0  $\mu\text{mol}$  ) N-Jodsuccinimid in 500 $\mu\text{l}$  DMF versetzt. Die Reaktion rührt bei langsam auftauendem Eisbad über Nacht. Das DMF wird anschließend im  
30 Hochvakuum abgezogen und der Rückstand ( 120mg (14) mit einem Gehalt von 80% durch präparative HPLC gereinigt ( Gradient  $\text{CH}_3\text{CN}$  50 -90% innerhalb 16min ).

- Ausbeute: 18mg ( 17% d.Th. ) rote Kristallmasse.  $M/e = 665.0$ ;  $\lambda_{\max} =$   
35 484.0nm

## Beispiel 15

Methyl-2-([ (benzyloxy) carbonyl] amino)-3-[(8S)-4',9.9.'-trihydroxy-6'-Methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl]acrylate (23)

- 66mg ( 200µmol ) Z-α-phosphonoglycintrimethylester werden unter Argon in 1ml absolutem Pyridin gelöst und bei 0°C mit 25µl 1,1,3,3-Tetramethylguanidin versetzt. Nach 40 Minuten fügt man bei 0°C 20mg ( 40µmol) Fredericamycin Aldehyd (4) hinzu. Nach 15 Minuten trägt man in 20ml 1M Essigsäure ein und extrahiert 3x mit Essigester. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC ( RP18, Acetonitril-Wasser ) gereinigt.
- Ausbeute: 10.0mg ( 36%d.Th. ). M/e=706.4;  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

## Beispiel 16

- (8S)-9-hydroxy-4',6',9'-trimethoxy-2-methyl-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (24)

- 10mg ( 15µmol ) Fredericamycin (1) werden unter Schutzgas in 4ml absolutem DMF gelöst. Bei RT werden 400µl (4311µmol) Methyljodid und 81mg gepulvertes Kaliumcarbonat eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 20h bei RT gerührt und anschließend auf Wasser gegeben. Extrahieren mit Essigester und reinigen des Rückstandes mittels Chromatographie an Chloroform/Methanol 30/1 aufgetrennt.
- Ausbeute: 4mg ( 37%d.Th. ). Gelber Rückstand. M/e=582.3;  $\lambda_{\max}$  = 368.0nm.

## Beispiel 17

35

Fredericamycin A 1:2 Komplex mit α-Cyclodextrin (22)

Eine 10mg Fredericamycin ( 0.025 mMol ) werden zu einer Lösung von 50mg  $\alpha$ -Cyclodextrin ( 0.050 mMol ) in 500 $\mu$ l Dimethylsulfoxid gegeben. Die Lösung wird dann mit 5ml Wasser verdünnt.

Eine so hergestellte Stammlösung lässt sich beliebig mit Wasser  
5 verdünnen.

$$\lambda_{\max} = 504.0\text{nm}$$

#### Beispiel 18

10

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde(4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone (111)

15 5.00 mg ( 9.42  $\mu$ mol ) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 $\mu$ l DMF sowie 25 $\mu$ l Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 1.30 mg ( 11.3  $\mu$ mol ) 1-Amino-4-methyl-piperazin hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils läquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt.

20 Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung im Hochvakuum.

Rotes Pulver. Ausbeute: 5.4mg ( 91% d. Th. ). M/e = 599 (M+H)<sup>+</sup>,  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm.

#### 25 Beispiel 19

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylhydrazone  
30 (123)

5.00 mg ( 9.42  $\mu$ mol ) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 $\mu$ l DMF sowie 25 $\mu$ l Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 2.05mg ( 11.3  $\mu$ mol ) 2-Hydrazino-2-imidazolin hydrobromid hinzu.

35 Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils läquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Vom Harz abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung.

Im Hochvakuum.



Rotes Pulver. Ausbeute: 3.9mg ( 67% d. Th. ). M/e = 584 (M+H)<sup>+</sup>,  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm.

#### Beispiel 20

5

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-{(E)-[ (4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)imino]methyl}-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]-isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8' (2H)-pentone (113)

10

5.00 mg ( 9.42  $\mu$ mol ) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 $\mu$ l DMF sowie 25 $\mu$ l Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 1.67 mg ( 11.3  $\mu$ mol ) N-Aminorhodanid hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils läquivalent Wang-Aldehyd Harz sowie Sulfonhydrazid Harz zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung.

15

Rotes Pulver. Ausbeute: 4.1mg ( 65% d. Th. ). M/e = 599 (M+H)<sup>+</sup>,  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm.

20

#### Beispiel 21

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde-O-(2-morpholin-4-ylethyl)oxime (27)

25

5.00 mg ( 9.42  $\mu$ mol ) Fredericamycin Aldehyd 4 werden in 500 $\mu$ l DMF sowie 25 $\mu$ l Trifluoressigsäure gelöst. Bei Raumtemperatur fügt man 2.47 mg ( 11.3  $\mu$ mol ) N-( Aminoxyethyl) morpholin dihydrochlorid hinzu. Nach 4.5h rühren bei Raumtemperatur wurden jeweils läquivalent Wang-Aldehyd Harz ( 3.1mg, 9.4 $\mu$ mol, Belegung: 3.0mmol/g ) sowie läquivalent Sulfonhydrazid Harz ( 6.1mg, 9.4mMol, 1.5mmol ) zugegeben und 2h gerührt. Abfiltrieren und einengen der Reaktionslösung im Hochvakuum.

30

35

Rotes Pulver. Ausbeute: 6.1mg ( 98% d. Th. ). M/e = 630 (M+H)<sup>+</sup>,  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm.

## Beispiel 22

(8S)-5-chloro-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (34)

300mg ( 556.6µmol ) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 10ml DMF gelöst und anschließend mit 75.0mg ( 556.6 µmol ) N-Chlorsuccinimid versetzt. Die Reaktion rührt 5h bei 40°C. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 400ml Methanol/Wasser 1:1 eingetragen und der ausgefallenen rote Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 305mg ( 96% d.Th. ) rote Kristallmasse. M/e = 573/575;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

## Beispiel 23

(8S)-5-fluoro-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (35)

50mg ( 92.8µmol ) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 5ml DMF gelöst und anschließend mit 33.0mg ( 93.5 µmol ) 1-Chlormethyl-4-fluoro-1,4-diazoniacyclo[2.2.2]octan bis-(tetrafluoroborat) Selectfluor® versetzt. Die Reaktion rührt 24h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 200ml Wasser eingetragen und mit Essigester extrahiert. Das Rohprodukt wurde nach dem Einengen durch präparative HPLC ( RP18, Acetonitril-Wasser-Essigsäure ) gereinigt.

Ausbeute: 7.1mg ( 14% d.Th. ) rote Kristallmasse. M/e = 557;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

## Beispiel 24

1-Deoxy-5-C-[(8R)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',  
,8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
5 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (36)

120mg ( 209 mmol) Chlorofredericamycin 34 werden in 25.0ml  
Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 3.6ml Methanol und 0.8ml  
Wasser werden 197mg ( 1.46mmol ) N-methylmorpholin-N-oxid  
10 eingetragen. Unter kräftigem Rühren tropft man 0.12ml einer 2.5%igen  
Osmium(IV)oxid-Lösung in t-Butanol zu. Nach 27 stündigem Rühren ist  
die Reaktion laut HPLC-Kontrolle ( RP18, Acetonitril-Wasser  
(0.2%Essigsäure ) vollständig. Die Reaktionsmischung wird unter  
kräftigem Rühren in 200ml Wasser eingetragen und der dunkelrote  
15 kristalline Feststoff abgesaugt. Im HV trocknen.  
Ausbeute: 101mg ( 75% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. M/e= 641/643,  $\lambda_{\max}$ :  
504.0.

## Beispiel 25

20

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-5-bromo-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphtalene]-3-carbaldehyde (37)

25 100mg ( 200µmol) Fredericamycinaldehyd werden unter Argon in 5ml DMF  
gelöst. Anschließend wird mit 200µl einer 1M Bromlösung in DMF  
versetzt. Nach 1.5h rühren bei RT werden noch einmal 20µl Bromlösung  
eingetragen. Die Reaktionsmischung ist laut HPLC nach insgesamt  
3.5h vollständig.  
30 In 150ml Wasser eintragen und mit Dichlormethan ausschütteln.

Ausbeute: 96mg ( 83% d.Th. ) dunkelrotes Pulver. M/e= 579/581,  $\lambda_{\max}$ :  
504.0.

35

## Beispiel 26

1,2,3,4-Tetrahydro-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone (26)

8.0mg (0.0128mmol) 1,2,3,4-Tetrahydrofredericamycin 25 werden unter Stickstoff in 1ml absolutem DMF gelöst. Zu der Lösung tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 2.3mg (0.0128mmol) Brom in 0.25ml DMF zu. Man rührt bei Raumtemperatur über 24h. Das Reaktionsgemisch wird im Hochvakuum zur Hälfte eingengt und anschließend auf 100ml Wasser gegeben. Man saugt vom ausgefallenen Niederschlag ab und trocknet im Vakuum.

rotes Kristallpulver 8.1mg (88% d.Th.) m/e: 621/623;  $\lambda_{\max}$ : 499nm.

## Beispiel 27

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-benzylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

20mg ( 37.1 $\mu$ mol ) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 4.76mg (44.50 $\mu$ mol ) Benzylamin versetzt. Nach 3h hat sich laut HPLC ( RP18, Acetonitril/Wasser ) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein. Rote Kristallmasse Ausbeute: 23mg ( 100% ). M/e=615.3 (M+H),  $\lambda_{\max}$ =492nm

## Beispiel 28

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-benzylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

5.0mg ( 8.71 $\mu$ mol ) 5-Chlor Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.12mg

(10.45µmol) Benzylamin versetzt. Nach 29h engt man die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.  
Rote Kristallmasse Ausbeute: 5mg ( 89% ). M/e=649.1 (M+H),  
λ<sub>max</sub>=492nm

5

**Beispiel 28**

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-ethanolamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
10 cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg ( 18.6µmol ) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.36mg (22.3µmol) Ethanolamin versetzt. Nach 3h hat sich laut HPLC ( RP18,  
15 Acetonitril/Wasser ) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.  
Rote Kristallmasse Ausbeute: 9mg ( 85% ). M/e=569.3 (M+H),  
λ<sub>max</sub>=500nm

20 **Beispiel 29**

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(4-piperidylmethylamino)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
25 cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

25

10mg ( 18.6µmol ) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.7µl (22.3µmol) 4-Aminomethylpiperidin versetzt. Nach 24h engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

30 Rote Kristallmasse Ausbeute: 11mg ( 99% ). M/e=622.3 (M+H),  
λ<sub>max</sub>=492nm

**Beispiel 100 - 242**

In analoger Weise wie Beispiel 7, 8, 9, 10, 18, 19 und 20 können die  
35 Verbindungen 100 - 242, hergestellt werden:

## Beispiel 100

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydepipridin-2-yl-hydrazone 100

5

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=593.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 101

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-  
10 6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
naphthalene]-3-carbaldehyde [4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-  
yl]hydrazone 101

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=562.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## 15 Beispiel 102

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]pyridyl-3-carbohydrazide 102

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=621.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

20

## Beispiel 103

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]isonicotinohydrazide 103

25 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=621.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 104

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-  
6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
30 naphthalene]-3-carbaldehyde-1,2,4-triazole-4-ylhydrazone 104

Ausbeute: ( 80% d.Th. ). MS: M/e=568.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 105

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-  
35 6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylhydrazone 105

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=584.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 106

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-furohydrazide 106

5 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=610.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 107

10 4-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-tahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide 107

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=635.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 108

15 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydethiosemicarbazone 108

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=558.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## 20 Beispiel 109

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]thiophene-2-carbohydrazide 109

25 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=626.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 110

30 2-(1H-indol-3-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 110

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=673.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 111

35 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde(4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone 111

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=599.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

Beispiel 112

2-oxo-2-[(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
5 pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-  
hydrazino]acetamide 112

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=587.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

10 Beispiel 113

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-{(E)-[(4-oxo-2-thioxo-1,3-  
thiazolidin-3-yl)imino]methyl}-6,7-dihydrospiro[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8'(2H)-pentone 113

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=632.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

15

Beispiel 114

{(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetonitrile 114

20 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=583.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

Beispiel 115

2-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
25 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-  
benzohydrazide 115

Ausbeute: ( 70% d.Th. ). MS: M/e=635.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

Beispiel 116

30 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-  
6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-morpholin-4-yl-ethyl)oxime 116

Ausbeute: ( 85% d.Th. ). MS: M/e=630.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

35



## Beispiel 117

(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazinecarboximidamide 117

5 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=558.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 118

2-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-  
10 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 118

Ausbeute: ( 85% d.Th. ). MS: M/e=601.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 119

15 1-[2-oxo-2-((2E)-2-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen-3-yl)methylene]hydrazino)ethyl]pyridinium chloride 119

Ausbeute: ( 85% d.Th. ). MS: M/e=635.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

20

## Beispiel 120

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime 120

25 Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=531.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 121

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-benzyloxime 121

30

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=607.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 122

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime 122

35

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=517.1;  $\lambda_{\max}$ = 482.0nm

## Beispiel 123

1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
 pentaoso 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene}amino)-β-

## 5 D-glucopyranose 123

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=679.1; λ<sub>max</sub>= 500.0nm

## Beispiel 124

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',-  
 10 6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
 naphthalene]-3-carbaldehyde-phenylsemicarbazone 124

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=635.1; λ<sub>max</sub>= 492.0nm

## Beispiel 125

15 4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-  
 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydesemicarbazone 125

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=559.1; λ<sub>max</sub>= 492.0nm

## 20 Beispiel 126

2-piperidino-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',-  
 5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-  
 acetohydrazide 126

25 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=641.1; λ<sub>max</sub>= 492.0nm

## Beispiel 127

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',-  
 6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-  
 30 naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-chlorobenzyl)oxime 127

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=641.1; λ<sub>max</sub>= 492.0nm

## Beispiel 128

N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-  
 35 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-(2-methyl-1,3-thiazole-  
 4yl)-carbohydrazide 128

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=641.1;  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

Beispiel 129

2-(1H-imidazol-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-  
5 1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta-[b]naphthalen]-3-  
yl)methylene]acetohydrazide 129

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=624.1;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

10 Beispiel 130

2-(acetylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-  
1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 130

15 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=615.1;  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

Besipiel 131

2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-  
1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-  
20 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-  
yl)methylene]acetohydrazide 131

Ausbeute: ( 50% d.Th. ). MS: M/e=656.1;  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

Beispiel 132

25 2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',-  
5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-  
acetohydrazide 132

Ausbeute: ( 60% d.Th. ). MS: M/e=643.1;  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

30

Beispiel 133

2-(methylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-  
1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
35 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 133

Ausbeute: ( 70% d.Th. ). MS: M/e=587.1;  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

## Beispiel 134

2-[isopropyl(methyl)amino]-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 134

Ausbeute: ( 70% d.Th. ). MS: M/e=629.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 135

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime 135

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=588.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 136

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(4-(3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl]oxime 136

Ausbeute: ( 85% d.Th. ). MS: M/e=753.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 137

4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',-6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(dimethylamino)propyl]oxime 137

Ausbeute: ( 70% d.Th. ). MS: M/e=602.1;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 138

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydepipridin-2-yl-hydrazone 138

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=627.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 139

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde [4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]hydrazone 139

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=696.0;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

**Beispiel 140**

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
5 pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta  
g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]pyridyl-  
3-carbohydrazide 140

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=655.0;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

10 **Beispiel 141**

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta [g]-  
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl) methylene]-  
isonicotinohydrazide 141

15 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=655.0;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

**Beispiel 142**

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
20 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-1,2,4-triazole-4-  
ylhydrazone 142

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=602.0;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

**Beispiel 143**

25 (8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-  
ylhydrazone 143

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=618.01;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

30

**Beispiel 144**

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]-  
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-  
35 furohydrazide 144

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=644.0;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

## Beispiel 145

(8S)-5-chloro-4-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-tahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-

## 5 benzohydrazide 145

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=669.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 146

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
10 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-carbaldehydethiosemicarbazone 146

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=609.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 147

15 (8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]thiophene-2-carbohydrazide 147

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=660.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

20

## Beispiel 148

(8S)-5-chloro-2-(1H-indol-3-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 148

25

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=707.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 149

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
30 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-carbaldehyde(4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone 149

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=633.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## 35 Beispiel 150

(8S)-5-chloro-2-oxo-2-{(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetamide 150

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=621.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

5 Beispiel 151

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-{(E)-[(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)imino]methyl}-6,7-dihydrospiro[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-1,1',3',5',8'-(2H)-pentone 151

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=665.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

10

Beispiel 152

(8S)-5-chloro-{(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

15 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino}acetonitrile 152

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=617.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 153

(8S)-5-chloro-2-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-

20 1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-  
yl)methylene]benzohydrazide 153

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=669.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

25 Beispiel 154

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-carbaldehyde O-[2-morpholin-4-yl-ethyl)oxime 154

30 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=664.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 155

(8S)-5-chloro-(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta

35 g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)

methylene]hydrazinecarboximidamide 155

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=592.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 156

(8S)-5-chloro-2-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

5 cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 156

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=635.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 157

(8S)-5-chloro-1-[2-oxo-2-((2E)-2-{[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen-3-yl)methylene}hydrazino)ethyl]pyridinium chloride 157

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=669.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## 15 Beispiel 158

(8S)-5-chloro--4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]-isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime 158

20 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=565.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 159

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-O-benzyloxime 159

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=641.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 160

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-30 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime 160

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=551.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 161

35 (8S)-5-chloro-1-O-({(1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-



[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-yl)methylene}amino)- $\beta$ -D-glucopyranose 161

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=713.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

5 Beispiel 162

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-phenylsemicarbazone 162

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=669.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

10

Beispiel 163

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydesemicarbazone 163

15 Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=593.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 164

(8S)-5-chloro-2-piperidino-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 164

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=675.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 165

25 (8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde  
O-(3-chlorobenzyl)oxime 165

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=675.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

30

Beispiel 166

(8S)-5-chloro-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-methyl-1,3-thiazole-4-yl-carbohydrazide 166

35

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=675.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 167

(8S)-5-chloro-2-(1H-imidazol-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 167

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=658.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 168

(8S)-5-chloro-2-(acetylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 168

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=649.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 169

(8S)-5-chloro-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 169

Ausbeute: ( 60% d.Th. ). MS: M/e=690.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 170

(8S)-5-chloro-2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 170

Ausbeute: ( 60% d.Th. ). MS: M/e=677.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 171

(8S)-5-chloro-2-(methylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 171

Ausbeute: ( 70% d.Th. ). MS: M/e=621.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 172

(8S)-5-chloro-2-[isopropyl(methyl)amino]-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 172

Ausbeute: ( 70% d.Th. ). MS: M/e=663.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 173

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-(dimethylamino)ethyl]-oxime 173

Ausbeute: ( 60% d.Th. ). MS: M/e=622.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 174

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(4-(3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl]oxime 174

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=787.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 175

(8S)-5-chloro-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-(dimethylamino)propyl]oxime 175

Ausbeute: ( 75% d.Th. ). MS: M/e=636.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 176

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydepipridin-2-yl-hydrazone 176

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=670.9;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 177

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde

## 5 [4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]hydrazone 177

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=739.9  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 178

(8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta

## 10 [g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]pyridyl-3-carbohydrazide 178

Ausbeute: ( 90 d.Th. ). MS: M/e=699.0  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## 15 Beispiel 179

(8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]isonicotinohydrazide 179

20 Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=699.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 180

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-1,2,4-triazole-4-

## 25 ylhydrazone 180

Ausbeute: ( 70% d.Th. ). MS: M/e=645.9;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 181

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-

## 30 ylhydrazone 181

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=662.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

35

## Beispiel 182

(8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-furohydrazide 182

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=688.9;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 183

(8S)-5-bromo-4-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide 183

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=713.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 184

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydethiosemicarbazone 184

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=653.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 185

(8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]thiophene-2-carbohydrazide 185

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=704.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 186

(8S)-5-bromo-2-(1H-indol-3-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 186

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=751.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 187

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde (4-methylpiperazin-1-yl)hydrazone 187

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=677.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

5 Beispiel 188

(8S)-5-bromo-2-oxo-2-[(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino]acetamide 188

10 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=665.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 189

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(E)-[(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)imino]methyl]-6,7-dihydrospiro[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1',3',5',8' (2H)-pentone 189

15 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=709.9;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

Beispiel 190

(8S)-5-bromo-[(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazino]acetonitrile 190

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=661.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

25 Beispiel 191

(8S)-5-bromo-2-amino-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]benzohydrazide 191

30 Ausbeute: ( 70% d.Th. ). MS: M/e=713.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

Beispiel 192

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[2-morpholin-4-yl-ethyl]oxime 192

35 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=708.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 193

(8S)-5-bromo-(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]hydrazinecarboximidamide 193

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=636.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 194

(8S)-5-bromo-2-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 194

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=679.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## 15 Beispiel 195

(8S)-5-bromo-1-[2-oxo-2-((2E)-2-[(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen-3-yl)methylene]hydrazino)ethyl]pyridinium chloride 195

20 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=713.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 196

(8S)-5-bromo--4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-methyloxime 196

25 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=609.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 197

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-O-benzyloxime 197

30 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=685.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 198

35 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime 198

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=595.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

Beispiel 199

(8S)-5-bromo-1-O-((1E)-[(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-  
5 1,1',3',5',8'-pentaoxo 1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
yl)methylene)amino)- $\beta$ -D-glucopyranose 199

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=757.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

10 Beispiel 200

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde-phenylsemicarbazone 200

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=713.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

15

Beispiel 201

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehydesemicarbazone 201

20 Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=637.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

Beispiel 202

(8S)-5-bromo-2-piperidino-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-  
methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
25 octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 202

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=719.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 203

30 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-chlorobenzyl)oxime 203

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=718.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

35 Beispiel 204

(8S)-5-bromo-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro



[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]-2-methyl-1,3-thiazole-4-yl-carbohydrazide 204

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=718.9;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

5 Beispiel 205

(8S)-5-bromo-2-(1H-imidazol-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 205

10 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=702.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 206

(8S)-5-bromo-2-(acetyl-amino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 206

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=693.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

Beispiel 207

20 (8S)-5-bromo-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 207

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=734.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

25

Beispiel 208

(8S)-5-bromo-2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 208

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=721.1;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 209

35 (8S)-5-bromo-2-(methylamino)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoso-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 209

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=665.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 210

(8S)-5-bromo-2-[isopropyl(methyl)amino]-N'-[(1E)-(4',9,9'-  
5 trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 210

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=707.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

10 Beispiel 211

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde  
O-[2-(dimethylamino)ethyl]oxime 211

15 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=666.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 212

(8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
20 cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde  
O-[3-(4-(3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl]oxime 212

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=831.0;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 213

25 (8S)-5-bromo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-[3-  
(dimethylamino)propyl]oxime 213

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=680.0;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

30

Beispiel 214

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-isopropylloxime 214

35 Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=559.2;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 215

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2-,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-n-hexyloxime 215

5 Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=601.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 216

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2-,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(4-fluorobenzyl)oxime 216

10

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=625.2;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 217

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2-,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(4-chlorobenzyl)oxime 217

15

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=641.2;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 218

(8S)-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2-,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-fluorobenzyl)oxime 218

20

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=625.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 219

(8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-isopropyloxime 219

25

Ausbeute: ( 80% d.Th. ). MS: M/e=593.2;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 220

(8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-n-hexyloxime 220

30

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=635.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

35

## Beispiel 221

(8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
5 carbalddehyde O-(4-fluorobenzyl)oxime 221

Ausbeute: ( 85% d.Th. ). MS: M/e=659.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 222

10 (8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbalddehyde O-(4-chlorobenzyl)oxime 222

Ausbeute: (80% d.Th. ). MS: M/e=675.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## 15 Beispiel 223

(8S)-5-chloro-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
20 carbalddehyde O-(3-fluorobenzyl)oxime 223

Ausbeute: ( 80% d.Th. ). MS: M/e=659.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 224

(8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
25 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbalddehyde O-isopropyloxime 224

Ausbeute: ( 90% d.Th. ). MS: M/e=639.3;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## 30 Beispiel 225

(8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
35 carbalddehyde O-n-hexyloxime 225

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=679.3;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 226

(8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
5 carbaldehyde O-(4-fluorobenzyl)oxime 226

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=703.3;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 227

(8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
10 pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbaldehyde O-(4-chlorobenzyl)oxime 227

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=719.3;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 228

(8S)-5-bromo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbaldehyde O-(3-fluorobenzyl)oxime 228

20 Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=705.3;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 229

(8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
25 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbaldehyde O-isopropylloxime 229

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=685.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 230

(8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
30 pentaoxol,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbaldehyde O-n-hexyloxime 230

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=727.4;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

35

## Beispiel 231

(8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-3,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
5 carbaldehyde O-(4-fluorobenzyl)oxime 231

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=751.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 232

10 (8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbaldehyde O-(4-chlorobenzyl)oxime 232

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=767.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## 15 Beispiel 233

(8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbaldehyde O-(3-fluorobenzyl)oxime 233

20 Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=751.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 234

(8S)-5-iodo-4',9,9',-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
25 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
carbaldehyde O-benzyloxime 234

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=733.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 235

30 (8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde  
O-[2-morpholin-4-yl-ethyl)oxime 235

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=756.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

35

## Beispiel 236

(8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-  
pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-3-  
5 carbaldehyde O-methyloxime 236

Ausbeute: ( 95% d.Th. ). MS: M/e=657.3;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 237

10 (8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde O-(3-chlorobenzyl)oxime 237

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=767.3;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 238

15 (8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde  
O-[3-(4-(3-chlorophenyl)-piperazin-1-yl)propyl]oxime 238

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=879.4;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

20

## Beispiel 239

(8S)-5-iodo-4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-  
1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalene]-3-carbaldehyde oxime 239

25 Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=643.3;  $\lambda_{\max}$ = 492.0nm

## Beispiel 240

30 (8S)-5-iodo-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-  
6'-methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-  
octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 240

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=782.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

## Beispiel 241

35 (8S)-5-iodo-2-morpholin-4-yl-N'-[(1E)-(4',9,9'-trihydroxy-6'-  
methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-

octahydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl)methylene]acetohydrazide 241

Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=782.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

5 Beispiel 242

(8S)-5-iodo-2-oxo-2-[(2E)-2-[(4',9,9'-trihydroxy-6'-methoxy-  
1,1',3',5',8'-penta-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-  
yl)methylene]hydrazino]acetamide 242

10 Ausbeute: ( 99% d.Th. ). MS: M/e=713.3;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm

Beispiel 243

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-ethoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-  
dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

15 cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (243)

5mg (0.0095mmol) Fredericamycin (1) werden in 2.0ml Ethanol  
suspendiert. Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre werden 90mg Natriumacetat  
hinzugefügt und unter Rückfluss gekocht. Nach wenigen Minuten geht  
die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Nach 24h lässt man  
20 abkühlen, gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1%  
CF<sub>3</sub>COOH) aus. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein  
chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.0mg ( 97%.d.Th.); MS: 554 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$ = 504.0nm

25 Beispiel 244

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-n-butoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-  
6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (244)

6mg (0.0114mmol) Fredericamycin (1) werden in 3.0ml n-Butanol  
suspendiert. Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre werden 50mg Kaliumacetat  
hinzugefügt und auf 100°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die  
Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man lässt 1h bei dieser  
Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit  
Essigester (0.1% CF<sub>3</sub>COOH) aus. Nach dem trocknen und einengen  
35 hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 6.2mg ( 96%.d.Th.); MS: 582 (M)+;  $\lambda_{\max}$ = 500.0nm



**Beispiel 245**

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-isopropoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (245)

- 5 5mg (0.0095mmol) Fredericamycin (1) werden in 3.0ml n-Propanol suspendiert. Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre werden 50mg Kaliumacetat (wasserfrei) hinzugefügt und auf 80°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man lässt 48h bei dieser Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und
- 10 schüttelt mit Essigester (0.1% CF<sub>3</sub>COOH) aus. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 3.7mg ( 70%.d.Th.); MS: 568 (M+H)<sup>+</sup>; λ<sub>max</sub>= 500.0nm

15 **Beispiel 246**

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(2-dimethylaminoethoxy)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (246)

- 6.1mg (0.01159mmol) Fredericamycin (1) werden in 3.5ml N,N-Dimethylaminoethanol suspendiert. Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre werden 52mg Kaliumacetat (wasserfrei) hinzugefügt und auf 80°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man lässt 1.5h bei dieser Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1% CF<sub>3</sub>COOH) aus. Nach dem
- 25 trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 2.4mg ( 36%.d.Th.); MS: 597 (M+H)<sup>+</sup>; λ<sub>max</sub>= 504.0nm

**Beispiel 247**

- 30 (8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-ethoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (247)

- 10.0mg (0.019mmol) Bromo Fredericamycin (14) werden in 3.0ml Ethanol suspendiert. Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre werden 50mg Kaliumacetat
- 35 (wasserfrei) hinzugefügt und auf 80°C erwärmt. Nach wenigen Minuten geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man lässt 48h bei dieser Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1% CF<sub>3</sub>COOH) aus. Nach dem trocknen und

einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes  
Pulver.

Ausbeute: 7.2mg ( 71%.d.Th.); MS: 632/634 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

5 Beispiel 248

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-allyloxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-  
6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (248)

9.6mg (0.01824mmol) Fredericamycin (1) werden in 3.0ml Allylalkohol  
10 suspendiert. Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre werden 58mg Kaliumacetat  
(wasserfrei) hinzugefügt und auf 70°C erwärmt. Nach wenigen Minuten  
geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Man belässt 2.5h  
bei dieser Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und  
schüttelt mit Essigester (0.1% CF<sub>3</sub>COOH) aus. Nach dem trocknen und  
15 einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes  
Pulver.

Ausbeute: 9.2mg ( 91%.d.Th.); MS: 566 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

20 Die Verbindungen 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255 wurden analog den  
Vorschriften 244 - 248 hergestellt.

Beispiel 249

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-(2-hydroxyethoxy)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-  
25 dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (249)

Ausbeute: 5.2mg ( 52%.d.Th.); MS: 569 (M)+;  $\lambda_{\max}$  = 499.0nm

Beispiel 250

30 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-benzyloxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-  
6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (250)

Ausbeute: 10.2mg ( 99%.d.Th.); MS: 616 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

35 Beispiel 251

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-cyclopropylmethoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-  
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (251)

Ausbeute: 12.9mg ( 99%.d.Th.); MS: 580 (M)+;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

Beispiel 252

1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-ethoxy-1,1',3',5',8'-  
5 pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta  
[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (252)

Ausbeute: 2.0mg ( 20%.d.Th.); MS: 622 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 499.0nm

Beispiel 253

10 (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-(2-t-butoxycarbonylaminoethoxy)-3-  
[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro [cyclopenta[g]-  
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone  
(251)

Ausbeute: 12.9mg ( 99%.d.Th.); MS: 669 (M)+;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

15

Beispiel 254

(8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-(2-N,N-diisopropylaminoethoxy)-3-  
[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro [cyclopenta[g]-  
isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone  
20 (254)

Ausbeute: 5.8mg ( 48%.d.Th.); MS: 653 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

Beispiel 255

1-Deoxy-5-C-[(8R)-4',9,9'-trihydroxy-6'-ethoxy-1,1',3',5',8'-  
25 pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro [cyclopenta  
[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]-naphtalen]-3-yl]pentitol (255)

Ausbeute: 5.5mg ( 50%.d.Th.); MS: 594 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 500.0nm

Beispiel 256

30 (8S)-4',9,9'-trihydroxy-6'-(2-bromethoxy)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-  
dienyl]-6,7-dihydrospiro [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-  
cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (256)

10.6mg (0.02014mmol) Fredericamycin (1) werden in 2.0ml Bromethanol  
suspendiert. Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre werden 150mg Kaliumacetat

35 (wasserfrei) hinzugefügt und auf 120°C erwärmt. Nach wenigen Minuten  
geht die Suspension in eine tiefblaue Lösung über. Nach 12h weitere  
Zugabe von 150mg Kaliumacetat. Man belässt noch einmal 12h bei dieser

Temperatur und lässt abkühlen. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester (0.1% CF<sub>3</sub>COOH) aus. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver. Ausbeute: 11.5mg (99%.d.Th.); MS: 632/634 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 499.0nm

5

**Beispiel 257**

(8S)-5-iodo-4',9.9'-trihydroxy-6'-cyclopropylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (257)

10

5.0mg (7.5 $\mu$ mol) 5-Iodo-fredericamycin (15) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.64mg (11.2 $\mu$ mol) Cyclopropylamin rührt man 3h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Cyclopropylamin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

15

Ausbeute: 5.1mg (99%); MS: 691.3 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

**Beispiel 258**

20

(8S)-5-iodo-4',9.9'-trihydroxy-6'-n-butylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (258)

25

5.0mg (7.5 $\mu$ mol) 5-Iodo-fredericamycin (15) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.82mg (11.2 $\mu$ mol) n-Butylamin rührt man 20h bei Raumtemperatur. Überschüssiges n-Butylamin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

30

Ausbeute: 5.3mg (99%); MS: 707.3 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

**Beispiel 259**

35

(8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-n-butylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (259)

5.0mg (8.1 $\mu$ mol) 5-Bromo-fredericamycin (14) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.89mg (12.2 $\mu$ mol)

n-Butylamin rührt man 20h bei Raumtemperatur. Überschüssiges n-Butylamin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

5 Ausbeute: 5.3mg (99%); MS: 659.4/661.4 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

#### Beispiel 260

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-cyclopropylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (260)

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 2.12mg (37.2µmol) Cyclopropylamin rührt man 2h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Cyclopropylamin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.1mg (99%); MS: 565.4 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 510.0nm

#### Beispiel 261

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-anilino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (261)

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 3.46mg (37.2µmol) Anilin und 37.2µg Zinn(IV)chlorid (1.0M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) erwärmt man auf 60°C. Die Reaktionsmischung wird 24h gerührt und anschließend mit überschüssigem Diethanolaminomethyl-polystyrol Harz versetzt. 1h rühren. Vom Harz absaugen und mit DMF waschen. Die organische Phase wird im Hochvakuum eingeengt. Es hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.5mg (99%); MS: 601.1 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

## Beispiel 262

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-piperidino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (262)

5

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 3.16mg (37.2µmol) Piperidin rührt man 22h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Amin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein

10 chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.5mg (99%); MS: 593.4 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

## Beispiel 263

15

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-dimethylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (263)

20

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 1.67mg (37.2µmol) Dimethylamin (2M in MeOH) rührt man 4h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Amin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.5mg (99%); MS: 553.6 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 526.0nm

25

## Beispiel 264

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-isopropylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (264)

30

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 2.19mg (37.2µmol) Isopropylamin rührt man 4h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Amin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein

35 chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.2mg (99%); MS: 567.3 (M+H)+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

## Beispiel 265

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methyldamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (265)

5

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.34mg (11.1µmol) Methylamin (2M in CH3OH) rührt man 19h bei Raumtemperatur.

Überschüssiges Amin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

10

Ausbeute: 5.0mg (99%); MS: 539.2 (M+H)+; λ<sub>max</sub>= 504.0nm

## Beispiel 266

15 (8S)-5-iodo-4',9.9'-trihydroxy-6'-methyldamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (266)

5.0mg (7.5µmol) 5-Iodo-fredericamycin (15) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.28mg (9.0µmol) Methylamin (2M in CH3OH) rührt man 2h bei Raumtemperatur.

Überschüssiges Amin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.0mg (99%); MS: 665.2 (M+H)+; λ<sub>max</sub>= 492.0nm

25

## Beispiel 267

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-morpholino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone (267)

30

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 3.24mg (37.2µmol) Morpholin rührt man 18h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Amin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

35

Ausbeute: 5.5mg (99%); MS: 595.5 (M+H)+; λ<sub>max</sub>= 518.0nm

## Beispiel 268

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-amino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-

5 cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (268).

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.67mg (37.2µmol) Ammoniak (2M in EtOH) rührt man 24h bei Raumtemperatur.

10 Überschüssiger Ammoniak und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 4.8mg (99%); MS: 525.4 (M+H)+; λ<sub>max</sub>= 504.0nm

## Beispiel 269

15 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-pyrrolidino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (269)

5.0mg (9.3µmol) Fredericamycin (1) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.99mg (13.9µmol) Pyrrolidin rührt man 19h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Amin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

Ausbeute: 5.3mg (99%); MS: 579.2 (M+H)+; λ<sub>max</sub>= 554.0nm

25

## Beispiel 270

(8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-cyclopropylamino-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8' (2H)-pentone (270)

30

5.0mg (8.1µmol) 5-Bromo-fredericamycin (14) werden unter Argon in 1ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.70mg (12.2µmol) Cyclopropylamin rührt man 5h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Cyclopropylamin und DMF werden im Hochvakuum abgezogen. Nach dem trocknen und einengen hinterbleibt ein chromatographisch einheitliches rotes Pulver.

35

Ausbeute: 5.2mg (99%); MS: 643.4/645.4 (M+H)+; λ<sub>max</sub>= 492.0nm



## Beispiel 271

2-[Acetyl]-3-[(8S)-4',9.9.'-trihydroxy-6'-Methoxy-1,1',3',5',8'-  
5 pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalen]-3-yl]ethen  
(271)

79.5mg ( 479µmol ) (2-Oxo-propyl)-phosphonic acid dimethylester  
10 werden unter Argon in 8ml absolutem Pyridin gelöst und bei 0°C mit  
60.2µl (479µmol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin versetzt. Nach 5  
Minuten fügt man bei 0°C 80.0mg ( 159.7µmol) Fredericamycin Aldehyd  
(4) hinzu. Nach 2 Stunden trägt man in 100ml 1M Salzsäure ein und  
saugt vom ausgefallenenen Produkt ab. Trocknen im Hochvakuum.  
15 Ausbeute: 60.0mg ( 69%d.Th. ). M/e=542.2;  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

## Beispiel 272

2-[Bromacetyl]-3-[(8S)-5-bromo-4',9.9.'-trihydroxy-6'-Methoxy-  
1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-  
20 [cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalen]-3-yl]ethen  
(272)

50mg (92.4µmol) Acetyl-Fredericamycin werden unter Argon in 5ml  
absolutem DMF gelöst und dann unter Lichtausschluss mit 36.9mg  
25 (231.1µmol) Brom als 1M Brom-Lösung in DMF versetzt. Man rührt 23h  
unter Lichtausschluss und trägt dann in 100ml Wasser ein. Das  
ausgefallene Produkt wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 57.0mg (87% d.Th. ) rotes Pulver; M/e=697.9/699.9/701.9  
30 M+;  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

## Beispiel 273

35 2-[2-Amino-thiazol-4-yl]-3-[(8S)-5-bromo-4',9.9.'-trihydroxy-6'-  
Methoxy-1,1',3',5',8'-pentaoxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-  
[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalen]-3-yl]ethen  
(273)

20.0mg (28.7µmol) Bromacetyl Fredericamycin (273) werden unter Argon in 4ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur versetzt man nacheinander mit 3.3mg (43.0µmol) Thioharnstoff und 20mg IR120 H+. Nach 2 Stunden wird vom Harz abfiltriert und in 50ml Wasser eingetragen. Das ausgefallene Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Rotes Pulver. Ausbeute: 18.0mg (93% d.Th. ); M/e=676.1/678.1 (M+H);  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

#### Beispiel 274

10 2-[2-Phenyl-thiazol-4-yl]-3-[(8S)-5-bromo-4',9.9.'-trihydroxy-6'-Methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl]ethen (274)

15 5.0mg (7.2µmol) Bromacetyl Fredericamycin (273) werden unter Argon in 1ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur versetzt man nacheinander mit 1.5mg (10.8µmol) Thiobenzamid und 5mg IR120 H+. Nach 3.5 Stunden Zugabe von Hydrazinosulfonylharz und 2 Stunden rühren. Es wird vom Harz abfiltriert und in 10ml Wasser eingetragen. Das ausgefallene Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Rotes Pulver. Ausbeute: 3.0mg (57% d.Th. ); M/e=737.2/739.2 (M+H);  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

#### Beispiel 275

25 2-[2-Acetylamino-thiazol-4-yl]-3-[(8S)-5-bromo-4',9.9.'-trihydroxy-6'-Methoxy-1,1',3',5',8'-pentaexo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl]ethen (275)

30 5.0mg (7.2µmol) Bromacetyl Fredericamycin (273) werden unter Argon in 1ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur versetzt man nacheinander mit 1.3mg (10.8µmol) Acetylthioharnstoff und 5mg IR120 H+. Nach 22 Stunden Zugabe von 5mg Hydrazinosulfonylharz und 2 Stunden nachrühren. Vom Harz abfiltriert und in 10ml Wasser eingetragen. Das ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Rotes Pulver. Ausbeute: 2.0mg (39% d.Th. ); M/e=718.3/720.4 (M+H);  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

**Beispiel 276**

2-[2-methyl-thiazol-4-yl]-3-[(8S)-5-bromo-4',9.9'-trihydroxy-6'-Methoxy-1,1',3',5',8'-penta-oxo-1,1',2,3',5',6,7,8'-octahydrospiro-[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalen]-3-yl]ethen  
5 (276)

5.0mg (7.2µmol) Bromacetyl Fredericamycin (273) werden unter Argon in 1ml DMF gelöst. Bei Raumtemperatur versetzt man nacheinander mit 0.81mg (10.8µmol) Thioacetamid und 5mg IR120 H+. Nach 2 Stunden  
10 Zugabe von Hydrazinosulfonylharz und 2 Stunden weiterühren. Es wird vom Harz abfiltriert und in 10ml Wasser eingetragen. Das ausgefallene Produkt wird im Hochvakuum getrocknet. Rotes Pulver.  
Ausbeute: 3.0mg (62% d.Th. ); M/e=675.2/677.2 (M+H);  $\lambda_{\max}$  = 492.0nm

**15 Beispiel 277**

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1-thio-,1'-3',5',8'(2H)-tetrone -Thiofredericamycin- (277)

20

10.0mg (18.5mmol) Fredericamycin (1) wird unter Argon in 2ml absolutem Pyridin vorgelegt. Nach der Zugabe von 20.5mg (92.5mmol) Phosphor-V-sulfid erwärmt man 12h auf 60°C. Weitere Zugabe von 20.5mg (92.5mmol) Phosphor-V-sulfid. Nach 1h war die Reaktion laut  
25 HPLC (Acetonitril/Wasser/CF<sub>3</sub>COOH) beendet. Man gibt auf Wasser und schüttelt mit Essigester aus. Trocknen und einengen.  
Violettrotes Pulver.

Ausbeute: 5.0mg (49% d.Th.) M/e=55.7(M+H);  $\lambda_{\max}$  = 504.0nm

**30 Beispiel A**

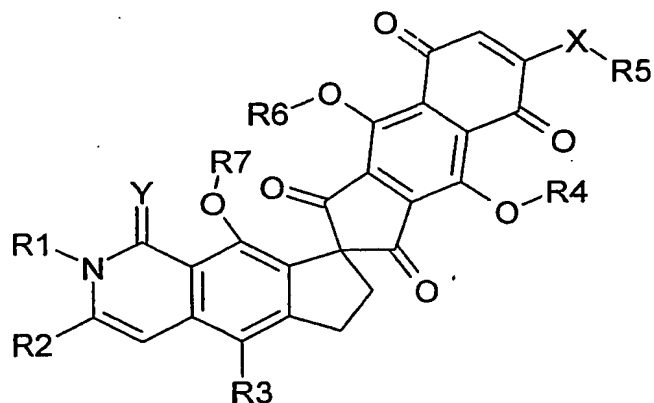
Wasserlöslichkeit der Fredericamycin-Derivate

Die Wasserlöslichkeit der verschiedenen Fredericamycin-Derivate kann in 0.9 %iger NaCl-Lösung mit einem pH-Wert von 7 bestimmt werden.

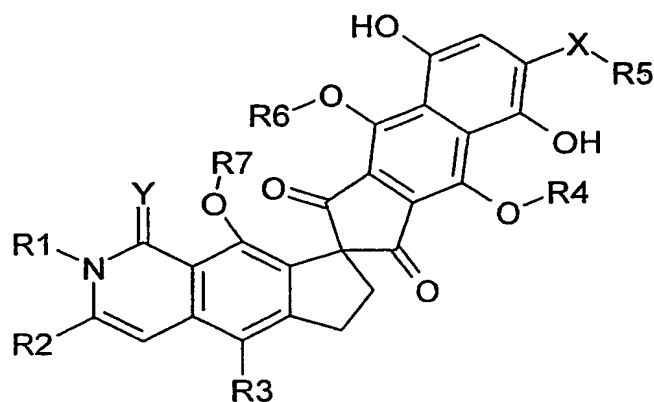
35 Die Verbindungen (22) und (3) sind sehr gut löslich. Die Verbindung (6) ist gut löslich und die Verbindungen (2), (10) und (13) sind löslich. Die Verbindungen (5), (7), (11) und (12) sind ausreichend und deutlich besser löslich als Fredericamycin (Verbindung (1)).

## Ansprüche

1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia

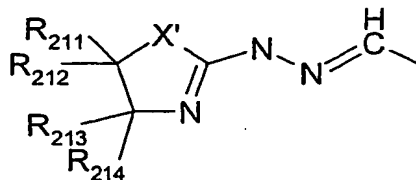


Ib

wobei jeweils

- 10 R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,
- R2 H, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl,  
Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl-  
Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,  
15 Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub>  
(mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2  
bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p  
= 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus  
20 der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH,  
SR<sub>21</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>OCOR<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n = 0, 1, 2, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH(OH)R<sub>21</sub>,

$-(CH_2)_rCH=NOR_{21}$ ,  $(CH_2)_rCH=NOCOR_{21}$ ,  $(CH_2)_rCH=NOCH_2CONR_{21}R_{22}$ ,  
 $(CH_2)_rCH=NOCH(CH_3)CONR_{21}R_{22}$ ,  $-(CH_2)_rCH=NOCH(CH_3)_2CONR_{21}R_{22}$ ,  
 $(CH_2)_rCH=N-NHCO-R_{23}$ ,  $(CH_2)_rCH=N-NHC(O)NH-R_{23}$ ,  
 $(CH_2)_rCH=N-NHC(S)NH-R_{23}$ ,  $(CH_2)_rCH=N-NHC(NH)NH-R_{23}$ ,  
 $(CH_2)_rCH=N-NHC(NH)-R_{23}$ ,  $(CH_2)_rCH=N-NHCO-CH_2NHCOR_{21}$ ,  
 $(CH_2)_rCH=N-O-CH_2NHCOR_{21}$ ,  $(CH_2)_rCH=N-NHCS-R_{23}$ ,  
 $(CH_2)_rCH=CR_{24}R_{25}$  (trans oder cis),  $(CH_2)_rCOOH$ ,  
 $(CH_2)_rCOOR_{21}$ ,  $(CH_2)_rCONR_{21}R_{22}$ ,  $-(CH_2)_rCH=NR_{21}$ ,



$(CH_2)_rCH=N-NR_{21}R_{22}$ , , und der

$(CH_2)_r$ -kettenverlängerte Rest

$(CH_2)_rCH=N-N-(C_3NX'R_{211}R_{212}R_{213}R_{214})$  (mit  $X' = NR_{215}, O, S$   
 und  $R_{211}, R_{212}, R_{213}, R_{214}, R_{215}$  unabhängig voneinander H  
 oder  $C_1-C_6$ -Alkyl),  $-(CH_2)_rCH=N-NHSO_2$ -Aryl,  
 $-(CH_2)_rCH=N-NHSO_2$ -Heteroaryl, mit  $r = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ ,  
 bevorzugt 0,

$R_{21}, R_{22}$  unabhängig voneinander H,  $C_1-C_{14}$ -Alkyl,  $C_1-C_{14}$ -Alkanoyl,  $C_1$ -  
 $C_6$ -Alkylhydroxy,  $C_1-C_6$ -Alkoxy,  $C_1-C_6$ -Alkylamino,  $C_1-C_6$ -  
 Alkylamino- $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_6$ -Alkylamino-di- $C_1-C_6$ -Alkyl,  
 Cycloalkyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl,  $C_1$ -  
 $C_4$ -Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl-Aryl,  
 Heteroaryl, Heteroaryloyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl-Heteroaryl,  
 Cycloalkanoyl,  $C_1-C_4$ -Alkanoyl-Cycloalkyl,  
 Heterocycloalkanoyl,  $C_1-C_4$ -Alkanoyl-Heterocycloalkyl,  $C_1$ -  
 $C_4$ -Alkanoyl-Aryl,  $C_1-C_4$ -Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-  
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im  
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker  
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe  
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an  
 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohehexosen  
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,  
 Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose), oder  $R_{21}$  und  $R_{22}$   
 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring  
 bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom  
 ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,

- R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze, CONH<sub>2</sub>, CSNH<sub>2</sub>, CN, CH<sub>2</sub>CN,
- 5 R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21
- R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21
- 10 R24,R25 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,
- R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32, NHCHO, NHCOR31, NHCOCF<sub>3</sub>, CH<sub>3-m</sub>Hal<sub>m</sub> (mit Hal = Cl, F, insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- 15 R31,R32 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder R31 und R32 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten kann,
- 20
- R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkinyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR51, NH<sub>2</sub>, NHR51, NR51R52, SH, SR51), (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>NHCOR51,
- 25 (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>NHCSR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>S(O)nR51 mit n=0,1,2, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>SCOR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>OCOR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CH(OH)R51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COOR51, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CONR51R52, mit s = 0,1,2,3,4,5, bevorzugt 0, Mono- und Di-Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im
- 30 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen
- 35

einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose), wobei die Monozuckerreste wie Aldopentosen, Aldohehexosen

einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B.

5 Glucose, Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose) bevorzugt sind, mit R51, R52 die unabhängig voneinander die Bedeutungen von R21, R22 annehmen können,

R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

10

X O, S, NH, N-R8, wobei R8 unabhängig von R5 die gleichen Bedeutung wie R5 annehmen kann oder R5 und R8 zusammen mit dem N eine 4, 5, 6, 7 oder 8 gliedrigen Ring bilden, der optional noch ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der

15

Gruppe N, O, S enthalten kann,

oder X-R5 zusammen gleich H,

Y O, S, NR9, wobei R9 H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl sein kann,

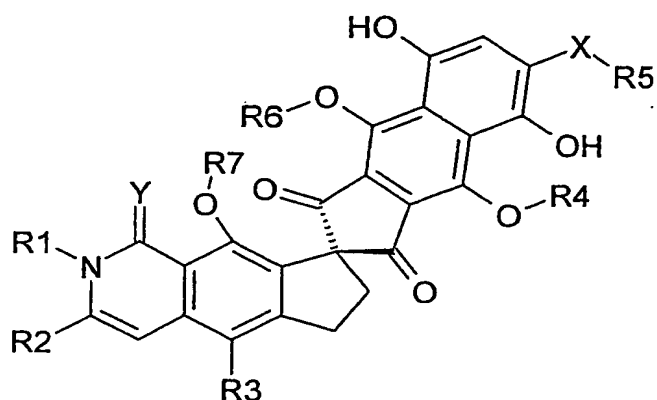
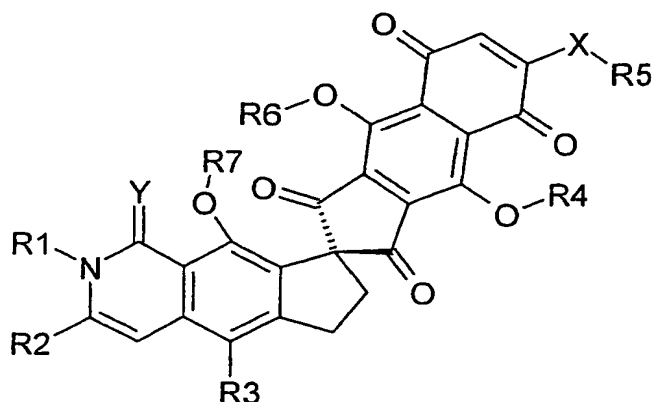
bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch

20 verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, wobei die Reste außer bei Cyclodextrin-Einschlussverbindungen folgende Bedeutung nicht gleichzeitig annehmen dürfen für Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

25 Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Y: O und für Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich Methoxy, Y: O.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die

30 Stereochemie von Formel II a oder II b



annimmt.

5

3. Verbindungen der Formel I a, I b, II a, II b gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R bis auf R2, die oben angegebenen Bedeutungen haben und deren R2 gegenüber R2 gleich  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ , die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünzfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

10

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R3 F, Cl, Br, I, OH, OR31, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32, NHCHO, NHCOR31, NHCOCF<sub>3</sub>, CH<sub>3-m</sub>Hal<sub>m</sub> (mit Hal = Cl, F, und m = 1, 2, 3), OCOR31 bedeutet.

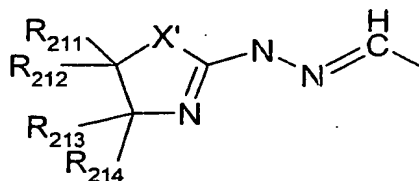
15

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R3

20 (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOR21, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOCOR21, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>CONR21R22, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR21R22, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR21R22, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CH=N-NHCO-R23,



$(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{R}_{23}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{R}_{23}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{R}_{23}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHC}(\text{NH})-\text{R}_{23}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}-\text{CH}_2\text{NHCOR}_{21}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{NHCOR}_{21}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHCS}-\text{R}_{23}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{CR}_{24}\text{R}_{25}$  ( trans oder cis ),



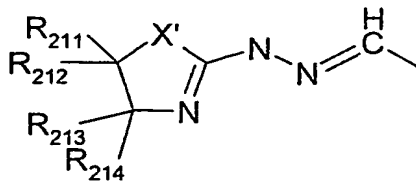
- 5  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{NR}_{21}$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ , , und der  
 $(\text{CH}_2)_r$ -kettenverlängerte Rest  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{N}-(\text{C}_3\text{NX}'\text{R}_{211}\text{R}_{212}\text{R}_{213}\text{R}_{214})$   
 (mit  $\text{X}' = \text{NR}_{215}$ , O, S und  $\text{R}_{211}$ ,  $\text{R}_{212}$ ,  $\text{R}_{213}$ ,  $\text{R}_{214}$ ,  $\text{R}_{215}$  unabhängig  
 voneinander H oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl),  $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHSO}_2$ -Aryl,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{N}-\text{NHSO}_2$ -Heteroaryl,  $(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{C}$ -Heteroaryl mit  $r =$   
 10 0,1,2,3,4,5, bevorzugt 0, bedeutet.

6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei X N oder S bedeutet oder X-R5 gleich OH ist.

- 15 7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei

R1 H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

- 20 R2  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl-Aryl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ -Alkenyl,  
 Heteroaryl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl-Heteroaryl,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  
 Polyolseitenkette insbesondere  $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ ,  
 $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Y}$   
 ( $\text{Y}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ), ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{23}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{NHCSR}_{23}$ ,  $\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{nR}_{21}$  mit  $\text{n}=0,1,2$ ,  $\text{CH}_2\text{SCOR}_{21}$ ,  
 25 insbesondere  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}_{21}$ ,  $\text{CH}_2\text{OSO}_2-\text{R}_{21}$ , insbesondere CHO,  
 $\text{CH}(\text{OR}_{21})_2$ ,  $\text{CH}(\text{SR}_{21})_2$ , CN,  $\text{CH}=\text{NOH}$ ,  $\text{CH}=\text{NOR}_{21}$ ,  $\text{CH}=\text{NOCOR}_{21}$ ,  
 $\text{CH}=\text{N}-\text{NHCO}-\text{R}_{23}$ ,  $\text{CH}=\text{CR}_{24}\text{R}_{25}$  ( trans oder cis ),  
 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch  
 verträglichen Salze),  $\text{COOR}_{21}$ ,  $\text{CONR}_{21}\text{R}_{22}$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}_{21}$ ,



-CH=N-NR21R22, (mit X' = NR215, O, S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R23,

- 5
- R21, R22 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl
- 10 R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,
- R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21
- 15 R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21
- R24, R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,
- 20 R3 F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR31,
- R31 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- 25 R5 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 4, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 4, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von
- 30 einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH<sub>2</sub>, NHR21, NR21R22, SH, SR21), besonders bevorzugt ist Hydroxyalkyl mit einer oder mehreren OH Gruppen,
- 35 R4, R6, R7 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

X O, S, NH, N-R8

5

Y O, S

bedeutet.

10

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 in der Form von  
Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-  
Cyclodextrin.

15

9. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1  
bis 8 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

10. Arzneimittel nach Anspruch 9 in Kombination mit weitere  
Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

20

11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8  
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren,  
insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der  
Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können oder bei denen  
eine Apoptose ausgelöst wird.

25

12. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8  
oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig  
angenommen werden bei Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander  
H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41 mit R41 gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R7 H, C<sub>1</sub>-  
30 C<sub>6</sub>-Alkyl und bei Formel Ib: R1: H, R2: Pentyl, 4-Pentenyl, 3-  
Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R3: H, R4 und R6 gleich H und X-R5 gleich  
Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von  
Parasiten.

35

13. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8  
oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig  
angenommen werden bei Formel Ia: R1: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R2: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R3: H, R4 und R6 identisch und unabhängig voneinander

H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R<sub>41</sub> mit R<sub>41</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R<sub>7</sub> H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und bei Formel Ib: R<sub>1</sub>: H, R<sub>2</sub>: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R<sub>3</sub>: H, R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> gleich H und X-R<sub>5</sub> gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

5

14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Verbindungen bei denen folgende Bedeutungen gleichzeitig angenommen werden bei Formel Ia: R<sub>1</sub>: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, R<sub>2</sub>: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, R<sub>3</sub>: H, R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> identisch und unabhängig voneinander

10 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R<sub>41</sub> mit R<sub>41</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Aryl, und R<sub>7</sub> H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und bei Formel Ib: R<sub>1</sub>: H, R<sub>2</sub>: Pentyl, 1-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, R<sub>3</sub>: H, R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> gleich H und X-R<sub>5</sub> gleich Methoxy zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02922

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D221/20 C07D401/12 C07D417/12 C07D405/12 C07H7/06  
A61K31/4747 A61P35/00 A61P33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07H A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 203 (C-360), 16 July 1986 (1986-07-16) -& JP 61 044868 A (SS PHARMACEUT CO LTD), 4 March 1986 (1986-03-04) abstract page 689; examples	1-11
X	US 5 166 208 A (KELLY THOMAS R ET AL) 24 November 1992 (1992-11-24) cited in the application claims column 34 -column 37; table 2	1-11
A	US 4 584 377 A (ISHIZEKI SEIJI ET AL) 22 April 1986 (1986-04-22) cited in the application claims	1-11
	---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document: member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2003

Date of mailing of the international search report

10.09.03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02922

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 673 678 A (MISRA RENUKA) 16 June 1987 (1987-06-16) cited in the application claims	1-11
A	<p>---</p> <p>LATHAM M D ET AL: "INHIBITION OF TOPOISOMERASES BY FREDERICAMYCIN A" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 24, no. 3, 1989, pages 167-171, XP001087670 ISSN: 0344-5704 the whole document</p> <p>-----</p>	1-11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/02922

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-11

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/02922

The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-11

compounds or medicaments according to Claims 1-10 and their use as antitumor agents according to Claim 11

2. Claim: 12

use of compounds according to Claims 1-8 or of known fredericamycin derivatives for producing medicaments for the treatment of parasites

3. Claim: 13

use of compounds according to Claims 1-8 or of known fredericamycin derivatives for producing immunosuppressants

4. Claim: 14

use of compounds according to claims 1-8 or of known fredericamycin derivatives for producing medicaments for the treatment of neurodermatitis



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02922

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 61044868	A	04-03-1986	JP 1664092 C JP 3031193 B	19-05-1992 02-05-1991
US 5166208	A	24-11-1992	NONE	
US 4584377	A	22-04-1986	JP 1019386 B JP 1534258 C JP 60042368 A JP 1049267 B JP 1560318 C JP 60056960 A JP 1049268 B JP 1560319 C JP 60058964 A CA 1267147 A1 CH 669379 A5 DE 3430365 A1 FR 2550791 A1 GB 2145084 A ,B IT 1177967 B	11-04-1989 12-12-1989 06-03-1985 24-10-1989 31-05-1990 02-04-1985 24-10-1989 31-05-1990 05-04-1985 27-03-1990 15-03-1989 07-03-1985 22-02-1985 20-03-1985 03-09-1987
US 4673678	A	16-06-1987	NONE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**